Syntheseversuche auf dem Exogonsäure-Gebiet

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Nabil Abdel-Massih

aus Omdurman/Sudan

1971

Syntheseversuche auf dem Exogonsäure-Gebiet

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Nabil Abdel-Massih

aus Omdurman/Sudan

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H. Auterhoff
1. Berichterstatter: Professor Dr. E. Graf
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 7. 1971

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinen Eltern
in Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547609_0050

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Engelbert Graf,
danke ich sehr herzlich für die Überlassung
der Arbeit, für die zahlreichen Anregungen
und die mir erwiesene großzügige Unterstützung.

Herrn Professor Dr. Harry Auterhoff
danke ich herzlich für die wohlwollende
Förderung dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

THEORETISCHER TEIL

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG 1

WEG I 2

WEG II 7

WEG III 16

WEG IV 26

Beschreibung der Prager-Exogonsäure-Synthese 54

Zusammenfassung 56

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeines 59

WEG I

Versuche zur Synthese von 2-Hydroxy-2-homoallyl-5-methyl-tetrahydrofuran 61

1) 4-Brom-buten-(1) 61

a) Vinylessigsäure 61

b) Buten-1-ol-4 61

c) 4-Brom-buten-(1) 62

2) Homoallylmagnesiumbromid 62

a) Qualitativer Gilman-Test 62

3) Umsetzung von γ-Valerolacton mit der Grignardlösung 63

Seite

WEG II

Versuche zur Darstellung von 8-Chlor-keto-nonen-(1) 65

1) Durch Umsetzung von γ-Chlor-valeriansäure-chlorid mit R-Zn-X 65

a) Homoallylzinkhalogenid 65

b) Umsetzung von γ-Chlor-valeriansäure-chlorid mit der Blaiseverbindung 65

c) γ-Chlor-valeriansäure-äthylester 67

d) γ-Chlor-valeriansäure-homoallylester 67

2) Durch Umsetzung von γ-Chlor-valeriansäure-chlorid mit Di-homoallyl-cadmium 67

3) Durch Umsetzung von γ-Chlor-valeriansäure-chlorid mit R-Mg-X bei -15° 68

WEG III

1) Allyl-malonsäure-diäthylester 69

a) Allyl-malonsäure-diäthylester 69

b) Allyl-malonsäure-monoäthylester 69

c) Allyl-malonsäure-monoäthylester-chlorid 70

d) Allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester 70

2) γ-Chlor-valeryl-allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester 71

a) Magnesiumäthylat 71

b) γ-Chlor-valeryl-allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester 71

c) Wiederholung von (b) unter Änderung der Umsetzungsbedingungen 72

3) 2-Allyl-3-keto-6-chlor-heptansäure-äthylester 73

4) 2-(1′, 1′, 1′, 4′,-Tetrachlor-n-butyl)-3-keto-6-chlor-heptansäure-äthylester 73

5) Versuch zur Darstellung der Exogonsäure durch Umsetzung von 2-(1′, 1′, 1′, 4′, -Tetrachlor-n-butyl)-3-keto-6-chlor-heptansäure-äthylester mit 5proz. NaOH 74

Seite

WEG IV

Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) 75

a) 2-Allyl-cyclohexandion-(1.3) 75

b) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) 75

Versuche zur Darstellung von 8-Chlor-5-keto-nonansäure 75

1) durch Anlagerung von gasförmigem HCl an Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) 75

a) in Äther 75

b) in Toluol 76

c) in Eisessig 76

2) durch Anlagerung von conc. Salzsäure an die Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) 77

8-Brom-5-keto-nonansäure 78

1) durch Anlagerung von gasförmigem Bromwasserstoff an Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) in Äther 78

2) durch Anlagerung von 63proz. Bromwasserstoffsäure an Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) in Eisessig 79

Untersuchung der Abhängigkeit der Anlagerung von der Menge der zugesetzten 63proz. Bromwasserstoffsäure, der Reaktionszeit und dem Einfluß des Katalysators 81

Darstellung von 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester durch Anlagerung von 63proz. Bromwasserstoffsäure an Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1)-methylester 84

a) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-methylester 84

b) 8-Brom-keto-nonansäuremethylester 84

8-Brom-5-keto-nonansäureäthylester durch Anlagerung von Bromwasserstoff an Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1)-äthylester in Hexan 85

a) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1)-äthylester 85

b) 8-Brom-5-keto-nonansäure-äthylester 86

Seite

Versuche zur Darstellung von 2, 4, 6, 8-Tetrabrom-5-keto-nonansäure bzw. -methylester 87

1) Durch Bromierung von 8-Brom-5-keto-nonansäure mit Brom und rotem Phosphor 87

2) Durch Bromierung von 8-Brom-5-keto-nonansäure-methylester mit Brom in CCl_4 87

3) Durch Bromierung von 8-Brom-5-keto-nonansäure-methylester ohne Lösungsmittel und unter Zusatz von katalytischen Mengen rotem Phosphor 89

Dc. Prüfung auf α-Bromatome in den isolierten Tri-, Tetra- und Pentabrom-5-keto-nonansäuremethylestern 90

4) Durch Bromierung von 4, 6, 8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester 91

Versuche zur Darstellung von 2, 8-Dibrom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal 92

1) 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester 92

2) 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal 92

3) Versuche zur Darstellung von 2, 8-Dibrom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal 93

a) Durch Bromierung von 8-Brom-5-keto-nonansäure-methylester-äthylenketal mit Brom in Gegenwart von Acetylchlorid 93

b) Durch Bromierung von 8-Brom-5-keto-nonansäure-methylester-äthylenketal mit Brom unter Zusatz einer katalytischen Menge rotem Phosphor 93

Versuche zur Darstellung der Exogonsäure durch Seitenkettenverlängerung der Vor-exogonsäure um eine $-CH_2-$Gruppe nach ARNDT-EISTERT 96

a') Silberoxid 96

b') Hydrolyse von Vor-exogonsäure-methylester 96

c') Vor-exogonsäure-chlorid 96

d') Exogonsäure-methylester 97

Literaturverzeichnis 98

THEORETISCHER TEIL

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Mit den Inhaltsstoffen des brasilianischen Jalapenharzes (Ipomoea operculata MARTIN) befaßten sich bisher PECKOLT[1], WEIGEL[2], SCOVILLE[3], VOTOCEK[4], PRELOG[5], MANNICH[6], VOIGTLÄNDER[7], AUTERHOFF[8], SHELLARD[9-12] und GRAF[13].

Schon die frühesten Bearbeiter entdeckten, daß das Harz aus einem ätherlöslichen (Jalapin) und einem ätherunlöslichen (Convolvulin) Anteil besteht. In der angelsächsischen Literatur wurde die ätherlösliche Fraktion des Harzes mit Convolvulin bezeichnet, auf dem Kontinent die ätherunlösliche, was zu unterschiedlichen und zum Teil widersprüchlichen Angaben geführt hatte. Daher schlugen TREASE und DUQUENOIS[14] vor, die ätherunlösliche Fraktion einheitlich mit "Convolvulin" zu bezeichnen.

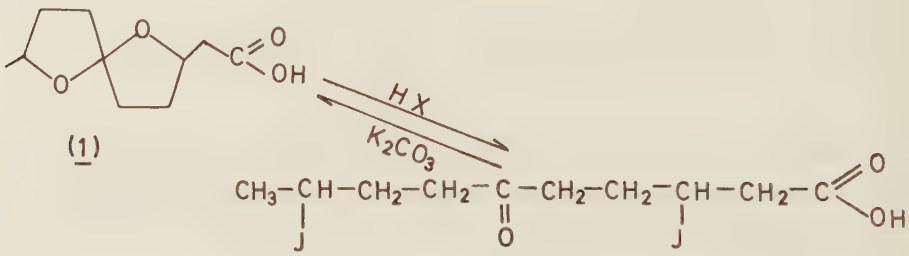
MANNICH und SCHUMANN[6] isolierten bei ihrer Untersuchung des Convolvulins eine bis dahin unbekannte Säure, die sie Exogonsäure[+] nannten und deren Existenz von VOIGTLÄNDER[15] bestätigt wurde. Sie beschrieben die Säure als eine schwach terpenartig riechende, optisch inaktive Flüssigkeit vom Sdp.$_{15}$ 175°, dem Äquivalentgewicht 201 und der Summenformel $C_{10}H_{16}O_4$.

GRAF und DAHLKE[13] stellten durch gaschromatographische Analyse des Methylesters der nach MANNICH und SCHUMANN[6] isolierten Exogonsäure fest, daß diese aus 5 Säuren im Verhältnis 6 : 1 : 11 : 41 : 41 zusammengesetzt ist. Durch fraktionierte Destillation der Methylester konnte eine dieser Substanzen abgetrennt und als 4-Oxo-caprylsäure identifiziert werden. Die danach verbleibende eigentliche Exogonsäure (1) wurde mit Jodwasserstoff gemäß MANNICH und SCHUMANN[6] zu dem Dijodprodukt (2) abgebaut und

---

[+] Die Autoren waren der irrigen Meinung, das Harz von Exogonium purga in Händen zu haben.

als ein Gemisch der stereoisomeren 7-Methyl-2-carboxymethyl-1,6-dioxa-spiro-4,4-nonane aufgeklärt.



(1) (2)

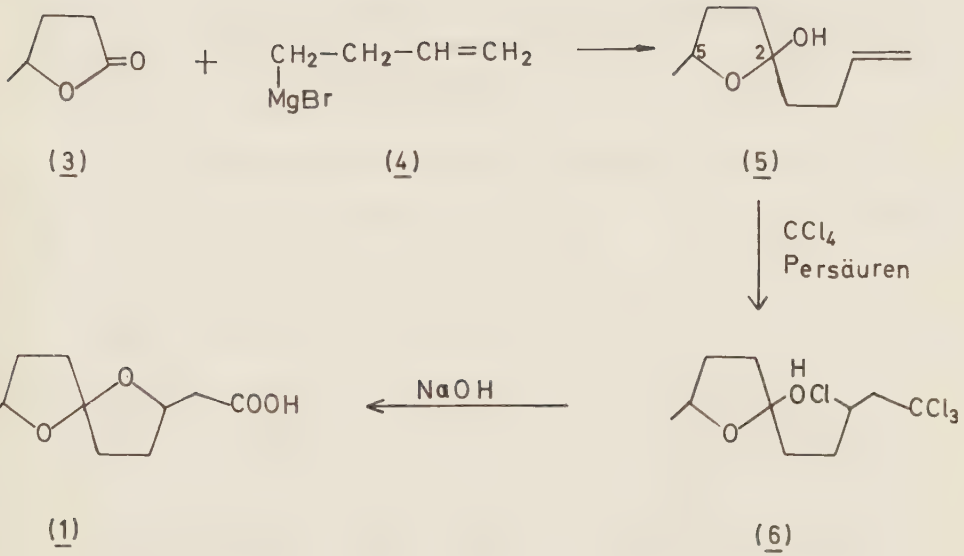
Die Aufgabe der Arbeit war, Synthesemöglichkeiten für diese Säure zu prüfen. Wir versuchten zuerst, folgenden Weg zu beschreiten:

WEG I

a) Darstellung eines Halbacetals (2-Hydroxy-2-homoallyl-5-methyl-tetrahydrofuran) (5) durch Anlagerung von 1 Mol Homoallylmagnesium-bromid (4) an γ-Valerolacton (3)

b) Anlagerung von CCl_4 an die Vinyldoppelbindung des Halbacetals (5)

c) Alkalische Hydrolyse des entstehenden Produkts (6).



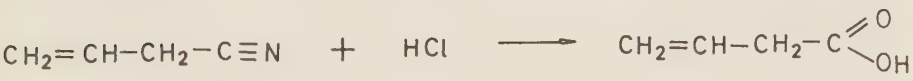
(3) (4) (5)

(1) (6)

Dazu wurde

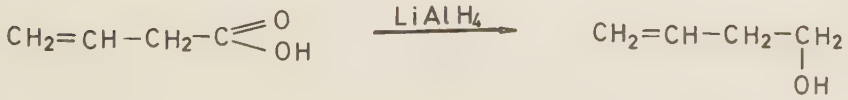
a) Das Homoallylbromid (4-Brom-buten-(1)) (10) in folgenden drei Stufen dargestellt:

1) Hydrolyse von Allylcyanid (7) zu Vinylessigsäure (8) nach LINSTEAD[16)]



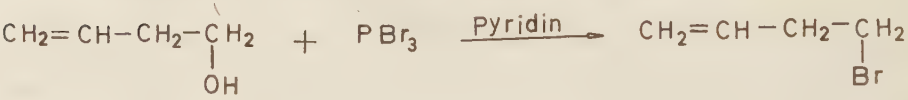
(7) (8)

2) Reduktion zum (Buten-1-ol-4) (9) mittels $LiAlH_4$ nach LANE[17)].



(8) (9)

3) Bromierung mit PBr_3 in Gegenwart von Pyridin (um die Anlagerung des bei der Umsetzung entstehenden Bromwasserstoffs an die Doppelbindung zu vermeiden). Die Umsetzung erfolgte nach der modifizierten Methode von LINSTEAD[18] durch Zugabe des Alkohol/Pyridin-Gemisches zu dem auf 0° abgekühlten Phosphortribromid.

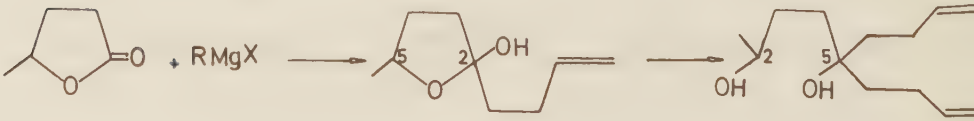


(9) (10)

b) Die magnesiumorganische Verbindung (4) wurde durch Umsetzung von 4-Brom-buten-1 (10) mit überschüssigem Magnesium (1 : 6) in Diäthyläther als Lösungsmittel dargestellt. Analog hatte GILMAN[19] früher Allylmagnesiumbromid gewonnen. Die Umsetzung von Allylbromid mit Magnesium unter den normalen Herstellungsbedingungen für Grignardverbindungen liefert nach MEISENHEIMER[20] fast quantitativ $MgBr_2$-diätherat und Diallyl.

Die Umsetzung erfolgte wegen der großen Beweglichkeit des Bromatoms in einem solchen Molekül bei 0°, um die Bildung des Dialkyls zu verhindern. Die Entstehung der Grignardverbindung wurde qualitativ nach GILMAN[21] mit Michlers Keton (Tetramethyldiaminobenzophenon) nachgewiesen.

Die normale Reaktion von Lactonen mit Grignardverbindungen, nämlich Anlagerung von 2 Mol der Grignardverbindung nacheinander an das Lacton, hätte im vorliegendem Falle zu dem entsprechenden Diol (2, 5-Dihydroxy-5, 5-dihomoallyl-pentan) (11) geführt, wenn die Umsetzung unter den normalen Bedingungen (Zugabe des Lactons zu der Grignardlösung) erfolgt wäre.



(3) (5) (11)

J. HOUBEN[22] ist es gelungen, durch Änderung der Reaktionsbedingungen die erste Stufe der Reaktion zu isolieren, aber nur bei manchen Lactonen. Wir versuchten dementsprechend ebenfalls, die Bildung des Diols (11) zu verhindern, indem wir

1. die Grignardlösung zu dem Lacton gaben und nicht umgekehrt, und zwar im Verhältnis 1 : 1
2. niedrige Umsetzungstemperaturen wählten.

Trotz Durchvariation von Temperatur, Zeit und Reihenfolge der Zugabe gelang es nicht, die für die weiteren Stufen der Synthese benötigte Halbacetal-Verbindung (5) zu isolieren. Wir bekamen bei jeder Umsetzung als Hauptprodukt eine zähe Flüssigkeit (Sdp.$_5$ 145°), die erst nach mehrmaliger fraktionierter Destillation rein war.

NMR- IR-Spektrum, Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung sprachen eindeutig dafür, den durch Anlagerung von 2 Mol der Grignardverbindung (4) an das γ-Valerolacton (3) nichts anderes als das Diol (11) entstanden war.

Im NMR-Spektrum (Abb. 1) sieht man das Multiplett der Methinprotonen der beiden Homoallylketten bei τ = 4,22 ppm, die Signale der endständigen Methylengruppen bei τ = 5,07 ppm. Bei τ = 6,0 ppm erscheint das Signal der beiden OH-Protonen am C-2 und C-5 und bei τ = 6,25 ppm die Signale des Methinprotons am C-2. Die Signale der Protonen aus den weiteren Methylengruppen treten als Multipletts bei τ = 8,01 ppm (C-3 und C-4-Protonen) und bei τ = 8,52 (Methylengruppen der beiden Homoallylketten) auf. Das Dublett der Methylgruppe erscheint bei τ = 8,88 ppm mit einer Kopplungskonstante von 7 Hz, die auch bei dem Multiplett des Methinprotons am C-2 auftritt.
Das Intensitätsverhältnis der Protonensignale steht mit Formel (11) in Übereinstimmung.

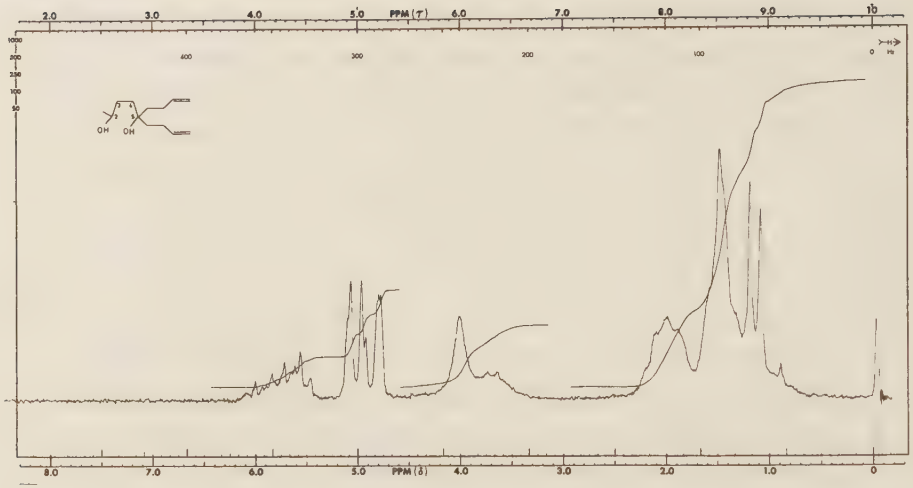
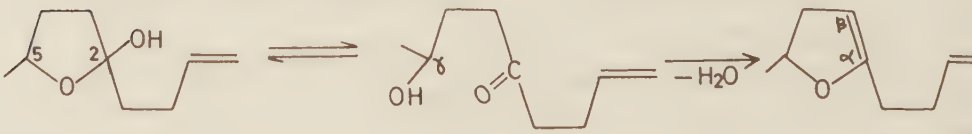


Abb. 1: NMR-Spektrum von 2,5-Dihydroxy-5,5-dihomoallyl-pentan (11) in CCl_4

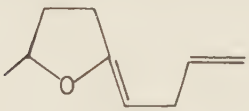
Die Nebenprodukte zeigten im IR-Spektrum keine OH-Absorption; die gewünschte Halbacetal-form (5) konnte also nicht dabei sein. Außer den charakteristischen Banden der Vinylgruppe bei 900 und 3090 cm^{-1} waren aber noch andere Doppelbindungsbanden bei 1640 cm^{-1} vorhanden, was eventuell auf Wasserabspaltung innerhalb des Moleküls hindeuten könnte. H. WOHLGEMUTH[23] erwähnte in seiner Arbeit über die Darstellung der γ-Chlor-ketone, deren Hydrolyseprodukte, die γ-Hydroxy-ketone (5a), ja Isomere der α-Hydroxy-α-alkyl-tetrahydrofurane (5), also der benötigten Halbacetalverbindung, sind, daß diese Verbindungen bei der Destillation unter Wasserabspaltung in die entsprechenden α-β-ungesättigten Dihydrofuran-derivate (12) übergehen.



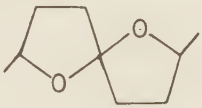
(5) (5a) (12)

Das Gemisch könnte folgende theoretisch möglichen Verbindungen enthalten:

1. Das α-β-ungesättigte Dihydrofuran-derivat (12).
2. Sein Doppelbindungsisomer (13).
3. Dimethyloxeton (14), entstanden nach R. FITTIG[24] unter der basischen Wirkung des Mg der Grignardlösung durch eine Lactonumlagerung in Natriumäthylat.
4. Polymerisate infolge der aktiven Stellung der Doppelbindung im Molekül.



(13)



(14)

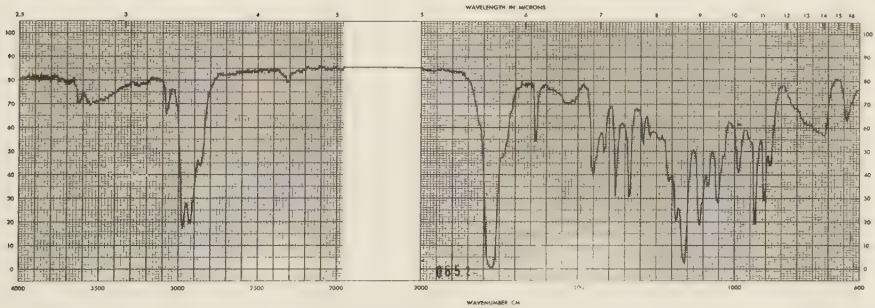
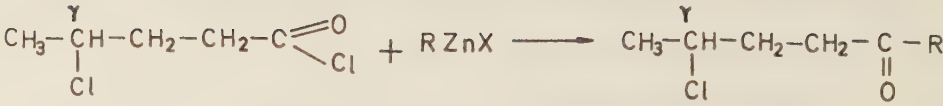


Abb. 2: IR-Spektrum des Gemisches in CCl_4

WEG II

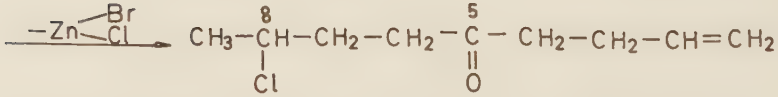
H. WOHLGEMUTH[23] stellte eine Reihe von γ-Chlorketonen durch Umsetzung von zinkorganischen Verbindungen mit γ-Chlorcarbonsäurechloriden dar.



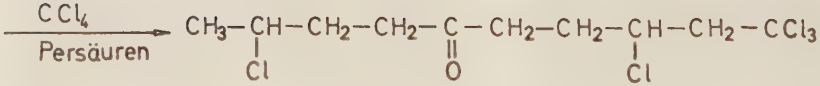
R = Methyl, Äthyl, Propyl und Butyl

Die Darstellung eines analogen Ketons (18) mit Homoallyl ($-CH_2-CH_2-CH=CH_2$) als R sollte als erste Stufe zur Exogonsäure dienen können.

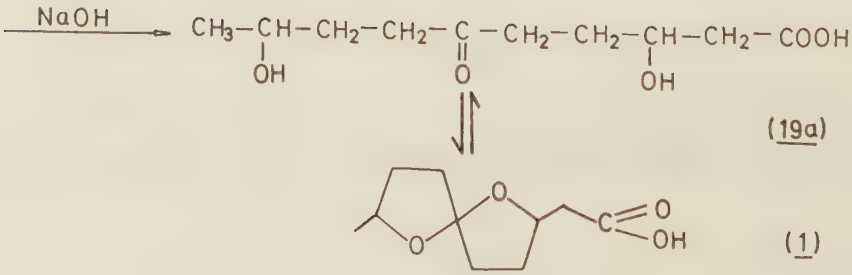
(16) (17)



(18)



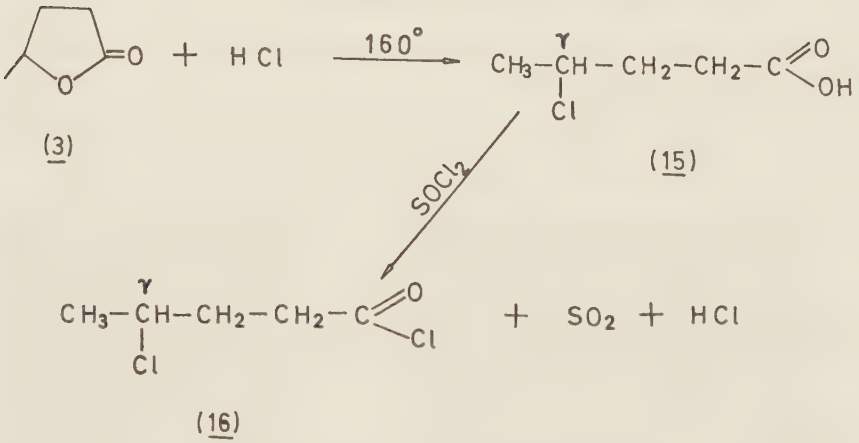
(19)



(19a) (1)

Die Synthese des gewünschten Ketons (18) (8-Chlor-5-keto-nonen-(1)) wurde wie folgt versucht:

a) γ-Chlorvaleriansäure (15) wurde nach H. WOHLGEMUTH[25] durch Ringöffnung von γ-Valerolacton (3) mittels konz. HCl im Bombenofen bei 160° dargestellt und zum Säurechlorid (16) umgesetzt.



(3) (15) (16)

b) Zur Darstellung der zinkorganischen Verbindung (17) wurde die entsprechende Grignardverbindung mit der stöchiometrisch berechneten Menge frisch entwässertem Zinkchlorid in Toluol umgesetzt. Die Abwesenheit von R-Mg-X in der Toluolsuspension wurde hier nochmals durch einen Gilman-Test[21] nachgewiesen. (R-Mg-X reagiert sofort mit Michlers Keton unter Farbbildung, R-Zn-X erst nach vielen Std. wegen geringer Angriffsfähigkeit Ketonen gegenüber).

Die so hergestellte Suspension von R-Zn-X wurde analog WOHLGEMUTH (loc. cit.) mit γ-Chlorvaleriansäurechlorid (16) bei -20° umgesetzt. Das entstandene Produkt wurde fraktioniert destilliert.

Die gc Untersuchung der beiden Fraktionen zeigte jeweils neben einem Hauptpeak Nebenpeaks, die einen sehr geringen Prozentsatz bildeten.

Fraktion (1):

Die Hauptsubstanz der Fraktion (1) Sdp.$_4$ 45-48^o wurde am Gaschromatographen präparativ getrennt (4 m K-Säule, 160^o, 20 psi H_2). Die Identitätsanalysen wiesen eindeutig darauf hin, daß das erwünschte γ-Chlorketon (8-Chlor-5-keto-nonen-(1)) (18) nicht vorliegen konnte.

1) Die Substanz hatte einen fruchtartigen Geruch.

2) Die Prüfung mit Brom auf Doppelbindungen verlief negativ.

3) Im IR-Spektrum (Abb. 3) war keine Absorption der endständigen Vinylgruppe bei 910 und 3090 cm^{-1} zu sehen. Die Absorption von Ketocarbonyl, normalerweise im Bereich von 1705 - 1720 cm^{-1}, ist nach 1740 cm^{-1} verschoben, was Verdacht auf eine Estergruppierung weckt; außerdem wiesen Absorptionsbanden bei 1018, 1036 und 1162 cm^{-1} auf Äthylester hin. (Eine Äthylesterbildung ist bei ähnlichen Reaktionen von CASON[26]) beobachtet worden. Sie kommt durch Reaktion des Säurechlorids mit dem noch in der Reaktionsmischung vorhandenen Äther zustande.)

4) Die Elementaranalyse sprach für den Äthylester $C_7H_{13}O_2Cl$ (20).

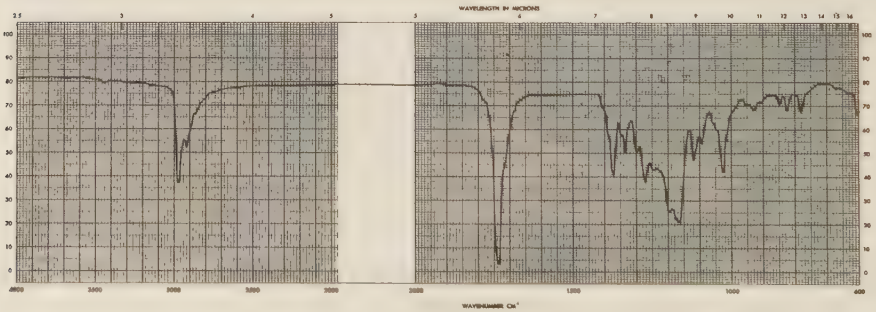


Abb. 3: IR-Spektrum der Hauptsubstanz der Fraktion (1) in CCl_4

Fraktion (2):

Die Hauptsubstanz dieser Fraktion Sdp.$_4$ 80-82^o wurde ebenfalls gc präparativ getrennt (4 m K-Säule, 160^o, 20 psi H_2). Identitätsreaktionen ergaben folgende Ergebnisse:

1) Eine Doppelbindung war mit Brom in CCl_4 nachweisbar.

2) Chlorid wurde mit $AgNO_3$ nachgewiesen.

3) Doppelbindungsbanden bei 910, 1640 und 3090 cm^{-1} sind deutlich. Banden bei 910 und 3090 cm^{-1} (charakteristisch für eine Vinylgruppe) beweisen die endständige Lage der Doppelbindung in der Homoallylkette. Die Absorption der Ketogruppe liegt auch hier weit verschoben bei 1740 cm^{-1} und nicht bei 1705 - 1725 cm^{-1} wie bei Ketocarbonyl, was hier auch für Homoallylester und nicht für das 8-Chlor-5-keto-nonen-(1) (18) spricht.

4) Die Elementaranalyse spricht für den Homoallylester $C_9H_{15}O_2Cl$.

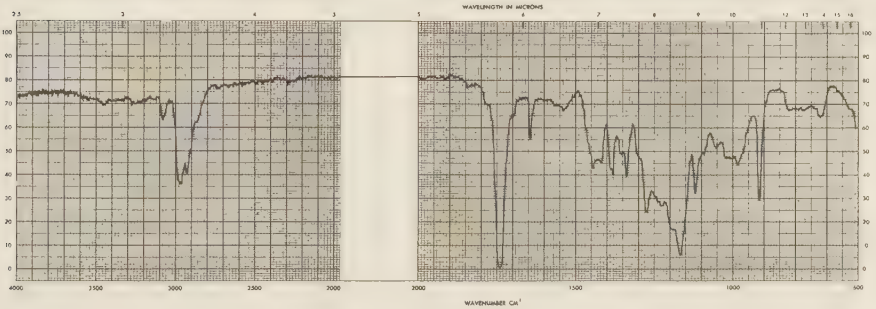


Abb. 4: IR-Spektrum der Hauptsubstanz der Fraktion (2) in CCl_4

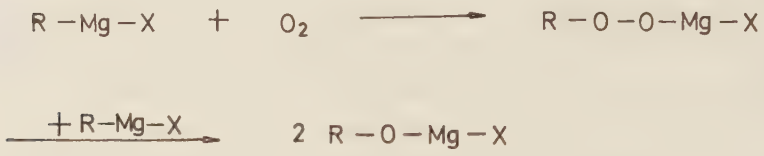
Die Bildung des Homo-allylesters könnte so verlaufen sein, daß R-Mg-X durch Luftoxydation zu R-O-Mg-X überging, dieses R-O-Zn-X bildete und schließlich in den γ-Chlorester einging.

Dafür kennt die Literatur einige Parallelen:

MATSUMOTO und SUZUKI[27] beobachteten die Bildung eines ähnlichen Esters (Isopropylterebate) als Nebenprodukt bei der Umsetzung von Isopropyl-zinkjodid mit Terebin-säurechlorid (1-Hydroxy-1-methyläthyl-bernsteinsäure). Sie führten die Bildung des Esters auf Luftoxydation der Blaise-Verbindung zurück.

DAVIES und PACKER[28] berichteten über die Anfälligkeit von cadmium-organischen Verbindungen gegenüber Oxidation.

WALLING[29] berichtete auch über die Möglichkeit der Oxydation von R-Mg-X unter Bildung von Hydroperoxiden.



NMR-Untersuchungen:

Aufgrund von NMR-Untersuchungen konnte eindeutig bewiesen werden, daß es sich bei den beiden Substanzen nicht um Ketone, sondern um Ester handelt, und zwar den Äthylester und den Homo-allylester der γ-Chlorvaleriansäure (15).

Die Signale der Methylengruppen in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe müßten bei ca. τ = 7,7 ppm erscheinen. In Wahrheit erscheint aber nur jeweils eine der beiden Methylengruppen dort, die zweite ist zu tieferem Feld verschoben: τ = 5,88 ppm beim Äthylester und τ = 5,88 ppm beim Homo-allylester.

Die Aufspaltung (für den Äthylester ein Quadruplett, für den Homo-allylester ein Triplett) und die chemische Verschiebung dieser Methylengruppen beweisen, daß ein O-Atom direkt mit den $-CH_2-$Gruppen verknüpft ist, also ein Ester vorliegt.

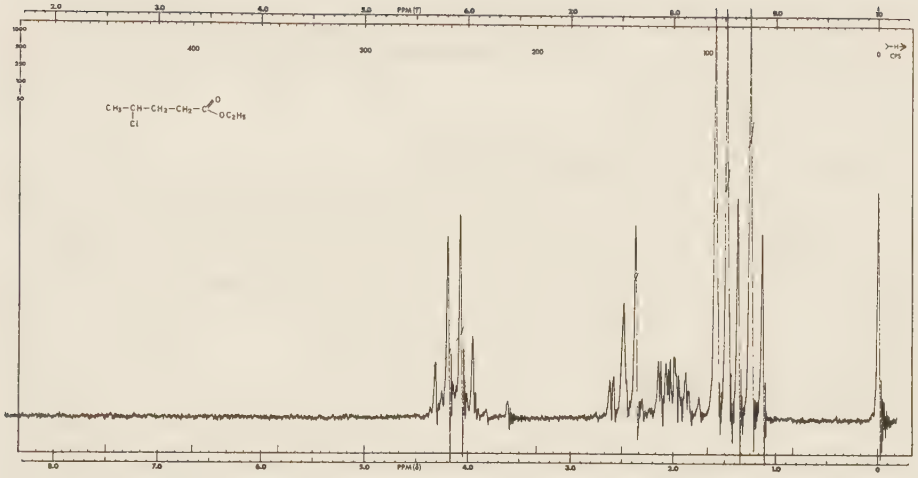


Abb. 5: NMR-Spektrum von Äthylester der γ-Chlorvaleriansäure in CCl_4

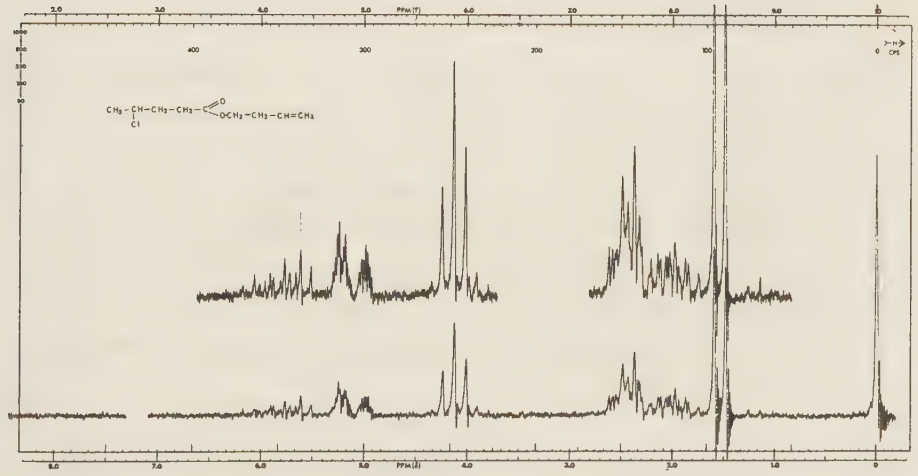


Abb. 6: NMR-Spektrum von Homo-allylester der γ-Chlor-valeriansäure in CCl_4

Synthese von Äthyl- und Homo-allylester der γ-Chlorvaleriansäure (15):

Als Identitätsbeweis wurden beide Substanzen direkt durch extraktive Veresterung[30] dargestellt.

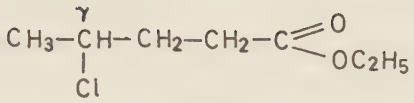
1) γ-Chlor-valeriansäure-äthylester (20)

wurde durch Erhitzen von γ-Chlorvaleriansäure (15) mit Äthanol in CCl_4 unter Zusatz von p-Toluolsulfonsäure für 10 Std. unter Rückfluß in 46proz. Ausbeute dargestellt. Das entstandene Produkt wurde chromatographiert. Merkwürdigerweise waren 2 Peaks nebeneinander.

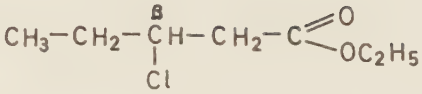
Peak (a) 16% ^tR 8,2 Min.
Peak (b) 84% ^tR 9,6 Min.

Nach präparativer Gc zeigte sich Substanz (b) mit dem γ-Chlor-valeriansäure-äthylester (20) aus der "Keton-synthese" identisch in NMR, IR und Elementarzusammensetzung.
Substanz (a) wurde aufgrund folgender Feststellungen bei der NMR-Analyse als β-Chlor-valeriansäure-äthylester (21), der durch Cl-Verschiebungen entstanden sein mußte, identifiziert:

1) Die veränderte Aufspaltung der endständigen Methylgruppe, die in dieser Verbindung als Multiplett mit einer großen Kopplungskonstante von 7 Hz und einer kleinen Kopplungskonstante von 1 Hz auftritt.
2) Die Verschiebung der Signale dieser Methylgruppe nach τ = 8,73 ppm.
3) Die Verschiebung des Dubletts der α-Methylengruppe nach τ = 7,3 ppm und des Multipletts der γ-Methylengruppe nach τ = 8,26 ppm.
4) Die Signale des Methinprotons und der Protonen der Äthylestergruppierung treten bei gleichem τ-Wert wie bei dem γ-Chlor-valeriansäure-äthylester (20) auf.



(20)



(21)

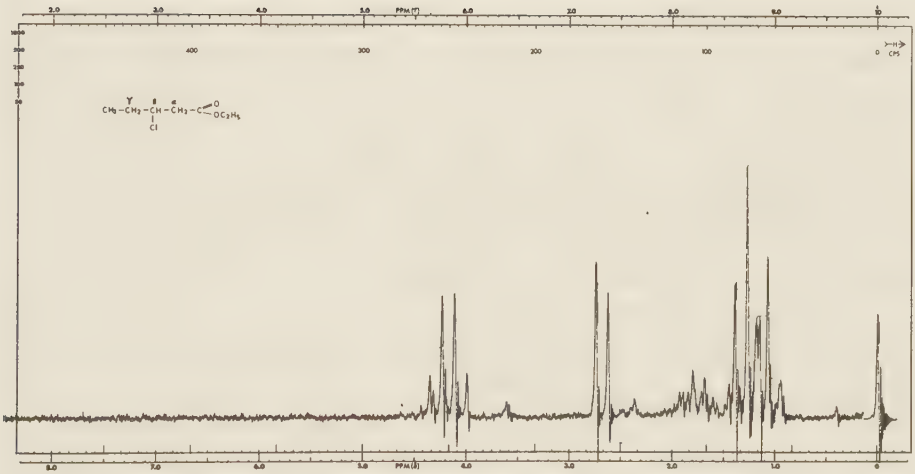


Abb. 7: NMR-Spektrum von β-Chlor-valeriansäure-äthylester (21) in CCl_4

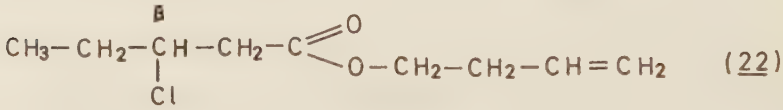
2) γ-Chlor-valeriansäure-homoallylester

wurde analog aus γ-Chlor-valeriansäure (15) und Buten-1-ol-4 (9) in 36proz. Ausbeute hergestellt. Die gc Analyse zeigte hier auch 2 Peaks.

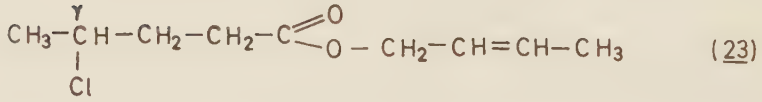
Peak (a) 11% ^{t}R 20 Min.

Peak (b) 89% ^{t}R 24 Min.

Peak (b) war laut NMR und IR-Analyse identisch mit dem Homoallylester aus der "Ketonsynthese". Bei (a) handelt es sich um ein Gemisch der Isomeren des Homoallylesters (22) und (23):



(22)



(23)

Die Blaise-reaktion wurde mehrmals unter Änderung der Reaktionsbedingungen (Temp., Zeit und Reihenfolge der Zugabe) versucht. Es tauschten jedesmal die 2 Ester wieder auf, allerdings in verschiedenen Prozenten. Das gewünschte 8-Chlor-5-keto-nonen-(1) (18) war nicht zu isolieren

Seine Darstellung wurde weiter durch Umsetzung von γ-Chlor-valeriansäurechlorid (16) mit

1) der von GILMAN und NELSON[31] anstelle von R-Zn-X empfohlenen cadmiumorganischen Verbindung

2) dem Homoallyl-magnesium-bromid direkt bei -15° nach MEERWEIN[+] versucht, aber vergeblich.

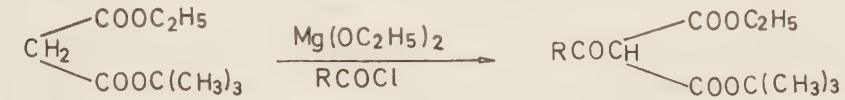
WEG III

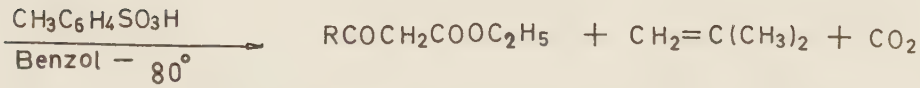
BRESLOW, BAUMGARTEN und HAUSER[33] berichteten über eine neue Methode zur Darstellung von β-Ketosäureestern, deren Darstellung durch die sonst beschriebenen Wege[34, 35, 36, 37] nicht oder nur mit sehr geringen Ausbeuten möglich war.

[+] MEERWEIN[32] gelang es, durch Zutropfen von Methylmagnesiumjodid zu 1-Methyl-cyclopentan-(1) carbonsäurechlorid bei -15° das erwartete Keton (1-Methyl-1-acetyl-cyclopentan) in 70proz. Ausbeute zu isolieren.

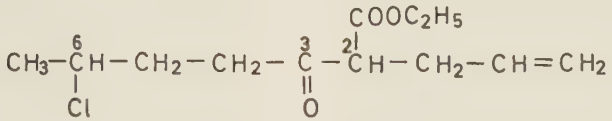
Die neue Methode basierte auf der Entdeckung von BAUMGARTEN und HAUSER[38], daß der Malonsäure-mono-t-butylester im Gegensatz zum Mono-äthylester beim Erhitzen keine Decarboxylierung der freien Carboxylgruppe erleidet, sondern unter Abspaltung von Isobutylen in die freie Malonsäure übergeht.

Diese Erkenntnis wurde auf acylierten Malonester übertragen und führte nach folgenden Schema zu β-Keto-carbonsäureestern:



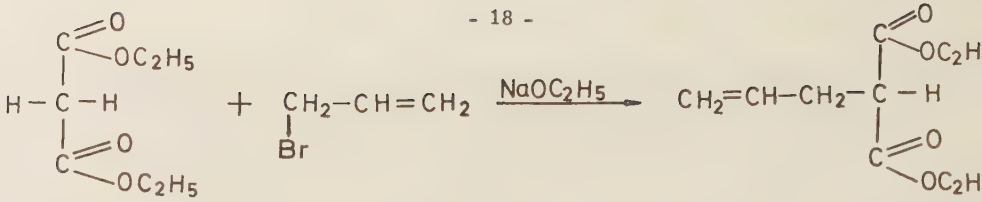


Unser Ziel war analog dem oben angegebenen Schema den α-substituierten β-Ketocarbonsäure-äthylester (31) darzustellen, aus dem die Exogonsäure (1) durch Anlagerung von CCl_4 in Gegenwart von Persäuren und anschließenden Ringschluß unter gleichzeitiger Decarboxylierung mittels Alkali erhalten werden sollte.

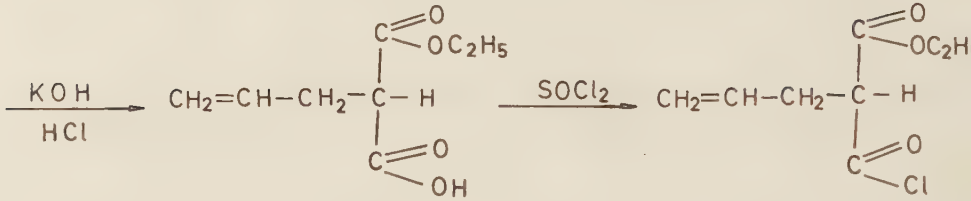


2-Allyl-3-keto-6-chlor-heptansäureäthylester (31)

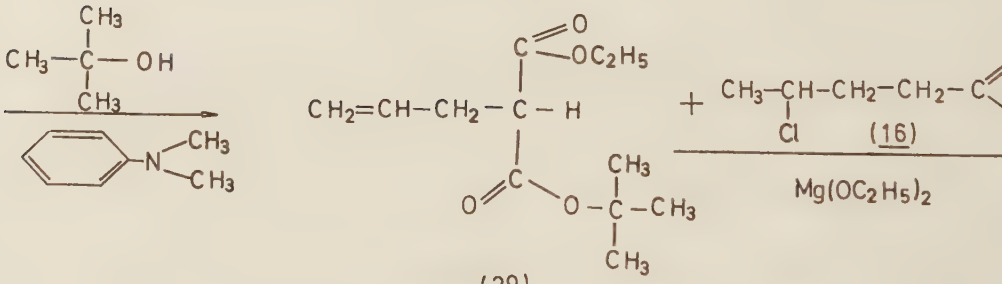
Seine Darstellung gelang nach folgendem Schema:



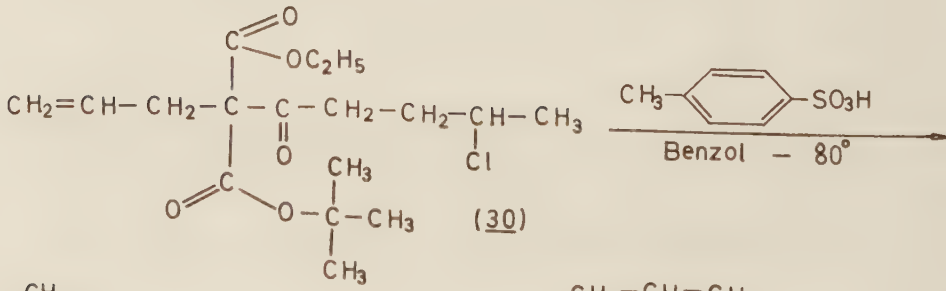
(24) (25) (26)



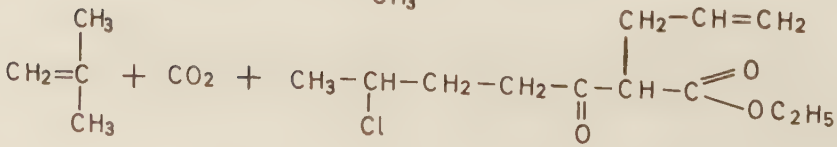
(27) (28)



(29)



(30)



(31)

1) Allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (29)

Allyl-malonsäure-Diäthylester (26) wurde durch Kondensation von Malonsäure-diäthylester (24) mit Allylbromid (25) in Gegenwart von Natriumäthylat in 80proz. Ausbeute nach der Vorschrift von LINSTEAD und RYDON[39] dargestellt. Er wurde nach einer von MARGUERY[40] bearbeiteten und von BRESLOW, BAUMGARTEN und HAUSER[33] modifizierten Vorschrift zur partiellen Hydrolyse von Dicarbonsäureestern in das Monokaliumsalz in 84proz. Ausbeute übergeführt. Die Isolierung der freien Säure (27) erfolgte durch Ansäuern mit konz. Salzsäure und anschließender Extraktion mit Äther in 91proz. Ausbeute. Sie gab das Säurechlorid in 83proz. Ausbeute durch Umsetzung mit Thionylchlorid in Benzol. Das Säurechlorid (28) lieferte mit t-Butanol unter Zusatz von Dimethylanilin nach der allgemeinen Methode zur Darstellung von t-Butylestern[41] in 83,5proz. Ausbeute den Allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (29) (Sdp.$_{16}$ 118-120°). Er zeigte im IR-Spektrum (Abb. 8) neben den Banden bei 910, 1640 und 3090 cm^{-1} (endständige Vinyl-doppelbindung); 1036 und 1162 cm^{-1} (Äthylester); 1740 und 1750 cm^{-1} (Carbonylfunktionen) noch die für eine t-Butylgruppe charakteristischen Banden bei 835, 1240, 1255, 1365 und 1395 cm^{-1}.

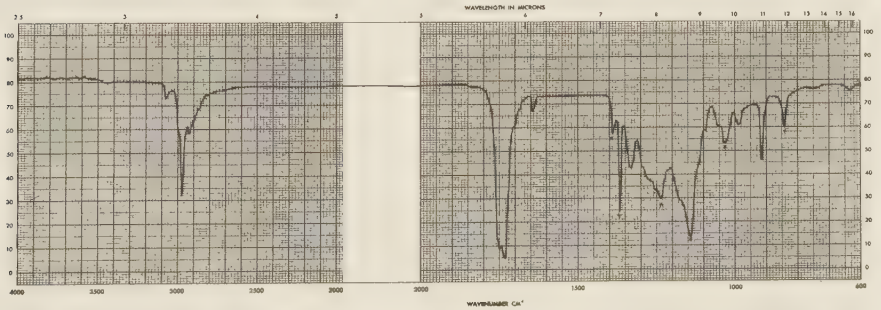


Abb. 8: IR-Spektrum von Allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (29) in CS_2

Das Kernresonanzspektrum (Abb. 9) zeigt bei τ = 4,17 ppm ein Multiplett, das dem Methinproton des Allylrestes zuzuordnen ist. Bei τ = 4,98 ppm erscheinen die Signale der endständigen Methylengruppe des Allylrestes. Bei τ = 5,88 ppm erscheint das Quadruplett der $-CH_2$-Gruppe und bei

τ = 8,76 ppm das Triplett der Methylgruppe des Äthylesters mit einer Kopplungskonstante von 7 Hz.

Bei τ = 6,8 ppm erscheinen die Signale des noch nicht substituierten Methylengruppen-protons des gemischten Malonesters und bei τ = 7,5 ppm das Multiplett der Methylengruppe aus dem Allylrest. Die drei Methylgruppen des t-Butylesters erscheinen bei τ = 8,58 ppm. Aus dem Intensitätsverhältnis ergeben sich 5 Protonen für den Allylrest, 1 Proton für die monosubstituierte Methylengruppe des Malonesters, 5 Protonen für die Äthylestergruppe und 9 Protonen für die t-Butylgruppe.

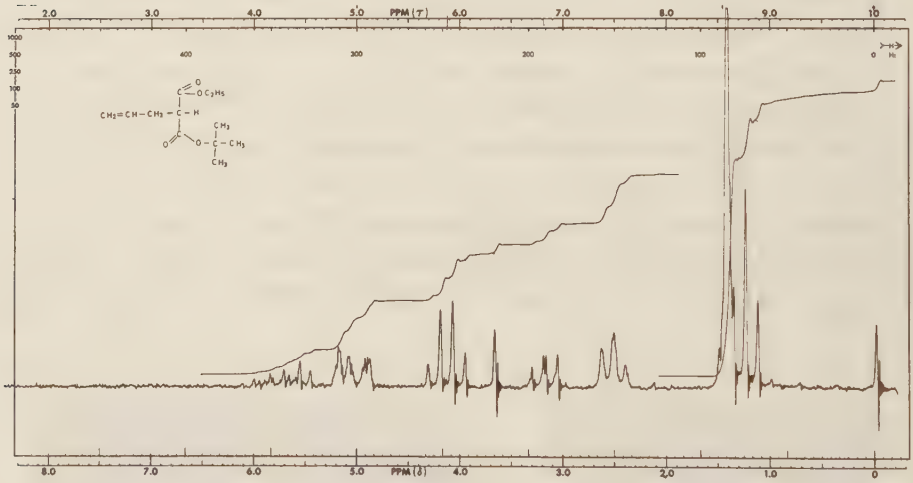


Abb. 9: NMR-Spektrum von Allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (29) in CCl_4

2) γ-Chlorvaleryl-allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (30)

Allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (29) wurde mit γ-Chlorvaleriansäurechlorid (16) acyliert:

Analog der Vorschrift von BRESLOW, BAUMGARTEN und HAUSER[33] wurde das Säurechlorid in der Siedehitze zu der aus Allylmalonsäure-äthyl-t-butylester (29) und Magnesiumäthylat[+] in Äther hergestellten Suspension zugetropft, führte jedoch zur Bildung eines Gemisches, in dem neben der Ausgangssubstanz (29), die zu ca. 30% vorlag, bei der fraktionierten

Destillation noch weitere 2 Verbindungen isoliert wurden. Die eine wurde gc als der bei der Ketonsynthese (Weg II) isolierte γ-Chlor-valeriansäure-äthylester (20), die andere durch Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektrum als der gewünschte γ-Chlorvaleryl-allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (30) identifiziert. Die Ausbeute betrug zunächst nur 11,9%; durch Änderung der Umsetzungsbedingungen (s. prakt. Teil) gelang es aber, sie auf 55,5% zu erhöhen.

IR-Spektrum (CS_2) (Abb. 10): 910, 1640 und 3090 cm^{-1} (endständige Vinyldoppelbindung); 1036 und 1162 cm^{-1} (Äthylestergruppe); 835, 1240, 1365 und 1395 cm^{-1} (t-Butylgruppe); 1720 cm^{-1} (CO-Val., Ketocarbonyl); 1740 und 1750 cm^{-1} (CO-Valenzschwingungen, Ester).

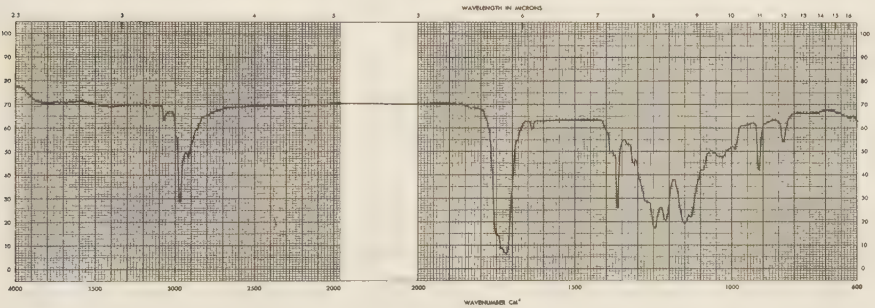


Abb. 10: IR-Spektrum von γ-Chlorvaleryl-allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (30) in CS_2

Laut Kernresonanzspektrum ist die Acylierung des Allyl-malonsäure-äthyl-t-butylesters (29) quantitativ verlaufen. Die Signale des nicht substituierten Protons der Malonester-methylengruppe bei τ = 6,8 ppm sind verschwunden, dafür erscheinen bei τ = 5,82 ppm die Signale des Methinprotons (γ-C-Atom des Acylrestes), überlagert durch das Quadruplett der $-OCH_2$-Gruppe aus dem Äthylester, im Bereich zwischen τ = 7,0 und τ = 7,83 ppm das Multiplett der 3 Methylengruppen des Moleküls und bei τ = 8,48 ppm das Dublett der CH_3-Gruppe des Acylrestes.

+) Das Magnesiumäthylat wurde nach der Vorschrift von MEERWEIN und SCHMIDT[77] gewonnen.

Die Vinyl-protonen des Allylrestes erscheinen auch hier bei τ = 4,17 ppm (Multiplett des Methinprotons) und τ = 4,98 ppm (Signale der endständigen Methylengruppe). Das Triplett der Estermethylgruppe erscheint bei τ = 8,72 ppm, bei τ = 8,53 ppm das Signal der 3-Methylgruppen der t-Butylgruppe.

Die Integration ergibt die berechneten Protonenzahlen.

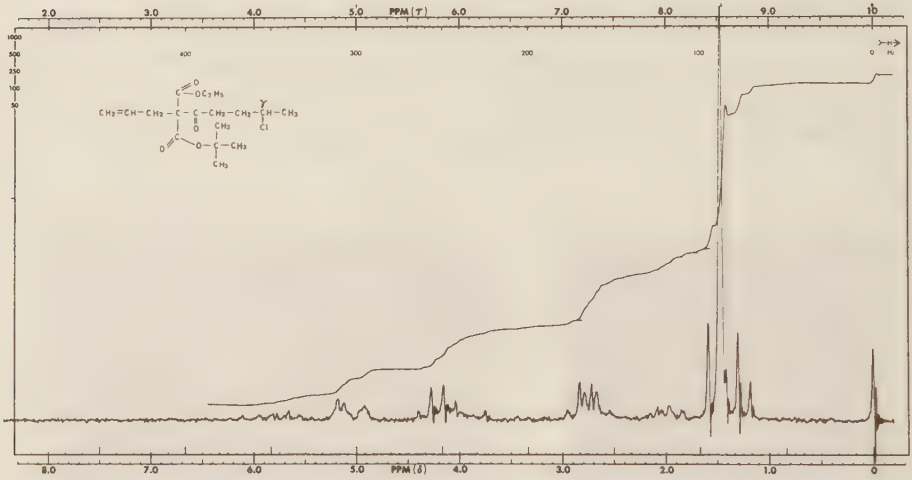


Abb. 11: NMR-Spektrum von γ-Chlorvaleryl-allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (30) in CCl_4

3) 2-Allyl-3-keto-6-chlor-heptansäure-äthylester (31)

Die Darstellung des β-Ketonsäureesters (31) gelang aus dem γ-Chlorvaleryl-allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (30) durch Isobutylenabspaltung unter gleichzeitiger Decarboxylierung mittels p-Toluolsulfonsäure mit 85,9proz. Ausbeute.

Das IR-Spektrum der erhaltenen Substanz (Abb. 12) zeigte bei 1720 und 1740 cm^{-1} die für einen Ketoester charakteristischen Absorptionsbanden und bei 910, 1640 und 3090 cm^{-1} die Doppelbindungsbanden einer Vinylgruppe. Die für die t-Butylgruppe typischen Banden waren vollständig verschwunden. Die totale Umsetzung wurde auch durch die NMR-Analyse bestätigt.

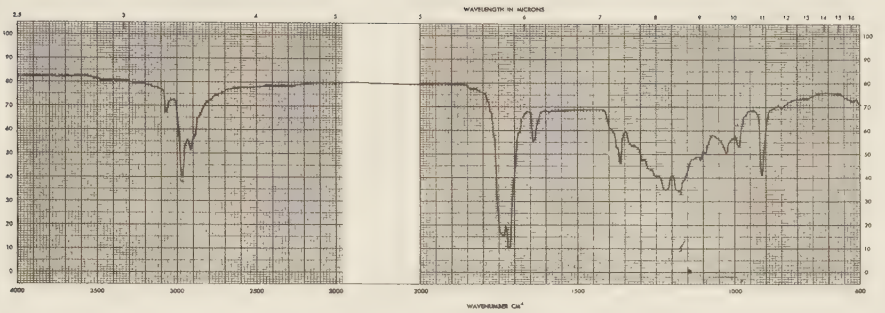


Abb. 12: IR-Spektrum von 2-Allyl-3-keto-6-chlor-heptansäure-äthylester (31) in CS_2

Im Kernresonanzspektrum von (31) (Abb. 13) erscheint bei τ = 4,17 ppm ein Multiplett, das dem Proton der Methingruppe aus dem Allylrest zuzuordnen ist. Die Signale der endständigen Methylengruppe des Allylrestes erscheinen bei τ = 4,98 ppm. Bei τ = 5,82 ppm erscheinen die Signale des Methinprotons am C-6, überlagert durch das Quadruplett der Methylgruppe aus dem Äthylester.

Das Erscheinen eines Quadruplett bei τ = 6,48 ppm (α-Methinproton am C-2) und das Fehlen des Signals einer t-Butylgruppe bei τ = 8,53 ppm beweisen die Vollständigkeit der Umsetzung. Ferner treten die Signale der Methylengruppen des Moleküls als Multipletts bei τ = 7,42 ppm (Allyl-CH_2) und τ =8,02 ppm (Methylengruppen von C-4 und C-5) auf. Das Dublett der endständigen Methylgruppe tritt bei τ = 8,5 ppm und das Triplett der zweiten Methylgruppe aus dem Äthylester bei τ = 8,75 ppm auf.

Die Intensitäten entsprechen den berechneten Protonenzahlen.

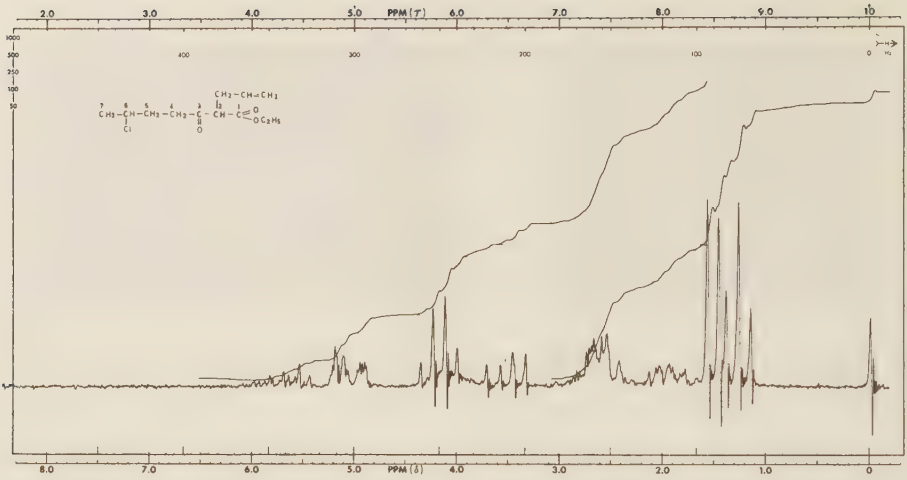
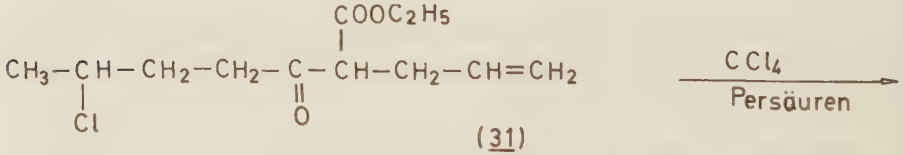
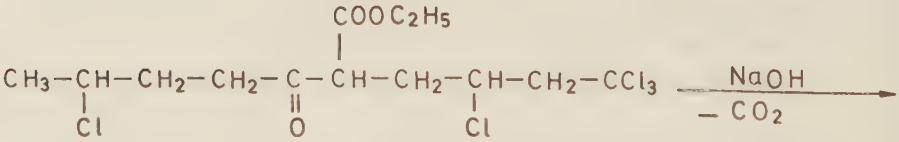


Abb. 13: NMR-Spektrum von 2-Allyl-3-keto-6-chlor-heptansäure-äthylester (31) in CCl_4

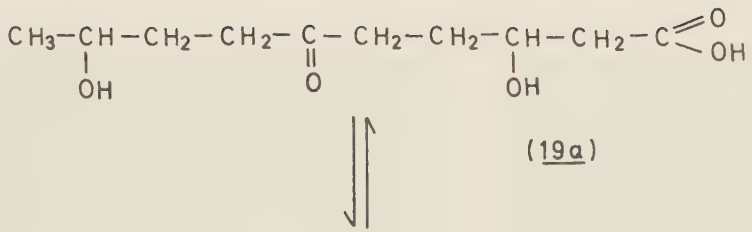
Der 2-Allyl-3-keto-6-chlor-heptansäure-äthylester (31) sollte nach folgendem Schema in Exogonsäure (1) übergeführt werden:



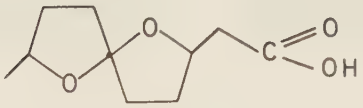
(31)



(32)



(19a)



(1)

Die Darstellung von 2-(1', 1', 1', 4'-Tetrachlor-n-butyl)-3-keto-6-chlorheptansäure-äthylester (32) gelang nach der von KHARASCH[42] zur Anlagerung von Polyhalogenmethanen an Olefine beschriebenen Methode in Gegenwart von Dibenzoylperoxid. Das erhaltene Produkt enthielt neben dem gewünschten Monoaddukt, das sc in ca. 90proz. Reinheit isoliert werden konnte, noch andere Verbindungen (wahrscheinlich Telomerisate[43, 44]).

Im IR-Spektrum der erhaltenen Substanz (Abb. 14) war durch das Verschwinden der charakteristischen Vinyl-doppelbindungsbanden bei 910, 1640 und 3090 cm^{-1} deutlich zu erkennen, daß die Anlagerung an die endständige Doppelbindung vollständig verlaufen war. Auch traten im NMR-Spektrum (Abb. 15) keine Multipletts der Vinylprotonen bei τ = 4,17 ppm und τ = 4,98 ppm auf.

Bei dem Versuch, die Exogonsäure (1) aus (32) durch Ringschluß unter gleichzeitiger Decarboxylierung der α-Carbäthoxygruppe mittels Natronlauge zu synthetisieren, erhielten wir ein Gemisch, das aber nach Veresterung und gc Analyse den gewünschten Exogonsäuremethylester nicht enthielt.

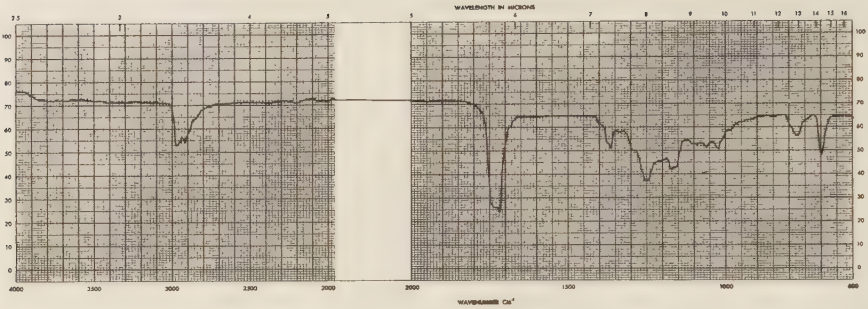


Abb. 14: IR-Spektrum von 2-(1', 1', 1', 4'-Tetrachlor-n-butyl)-3-keto-6-chlor-heptansäure-äthylester (32) in CS_2

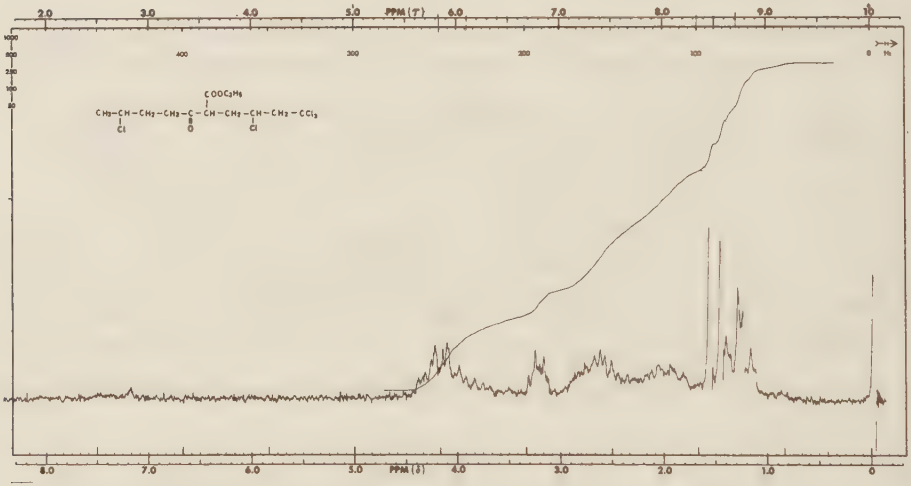


Abb. 15: NMR-Spektrum von 2-(1', 1', 1', 4'-Tetrachlor-n-butyl)-3-keto-6-chlor-heptansäure-äthylester (32) in CCl_4

WEG IV

Zur Synthese der Exogonsäure (1) bot sich weiter der Weg über die Darstellung einer Vor-exogonsäure (42) an, aus der (1) durch Verlängerung der

einen Seitenkette um eine -CH_2-Gruppe nach ARNDT-EISTERT[45] erhalten werden sollte.

Einen denkbaren Weg zur Vor-exogonsäure (42) zeigt das Schema auf Seite 29.

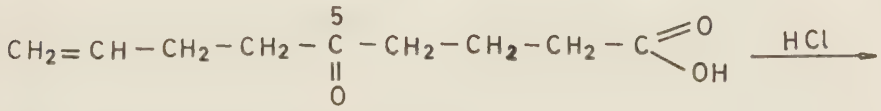
Die Vorstufen wurden folgendermaßen synthetisiert:

Allyl-cyclohexandion-(1.3) (34) wurde durch Umsetzung von Cyclohexandion-(1.3) (33) mit Allylbromid (25) bei Gegenwart von Kalilauge nach STETTER[46] gewonnen. Die Bildung von Diallyl-cylohexandion-(1.3) konnte durch Anwendung eines 50proz. Überschusses an Cyclohexandion-(1.3)-kalium in 20proz. wässriger Lösung nach der Vorschrift von ROSENMUND und BACH[47] weitgehend unterdrückt werden.

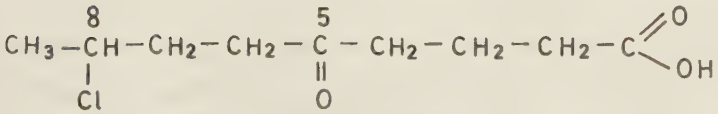
Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) erhielten wir durch Säurespaltung von Allyl-cyclohexandion-(1.3) (34) mittels NaOH nach STETTER und DIERICHS[46].

I Die Halogenwasserstoffaddition

Die Anlagerung von Chlorwasserstoff bietet den Vorteil, normal zu verlaufen, also nach der Markownikoff-Regel. Selbst unter der Wirkung von Peroxiden oder UV-Licht ist eine anomale Additon nicht möglich[48, 49]. Auch wird Chlor in organischen Verbindungen stärker gebunden als Brom und Jod, so daß die Gefahr der HX-Abspaltung bei den weiteren Stufen der Synthese vermindert ist. Deshalb wurde zuerst versucht, die 8-Chlor-5-keto-nonansäure (36a) durch Hydrochlorierung der Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) herzustellen.



(35)



(36a)

1) Die Hydrochlorierung:

Der Versuch wurde sowohl mit gasförmigen Chlorwasserstoff in Äther, Toluol und Eisessig (mit und ohne Katalysator) als auch mit conc. Salzsäure unternommen, führte jedoch zu verschiedenen Ergebnissen mit sehr minimalen Ausbeuten (Tabelle 1).

Tabelle 1

Ausbeuten an 8-Chlor-5-keto-nonansäure (36a) unter verschiedenen Bedingungen

Ungesättigte Verb.	Lösungsm.	HCl	Katalys.	Zeit	Ausbeute
Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1)	Äther	Gas	----	24 Std.	-----
"	"	"	$FeCl_3$	24 Std.	-----
"	Toluol	"	----	24 Std.	ca. 10%
"	"	"	$FeCl_3$	24 Std.	ca. 10%
"	Eisessig	"	----	11 Tage	8,7%
"	"	"	$FeCl_3$	11 Tage	10,2%
"	------	conc. HCl	----	2 Tage	ca. 20%

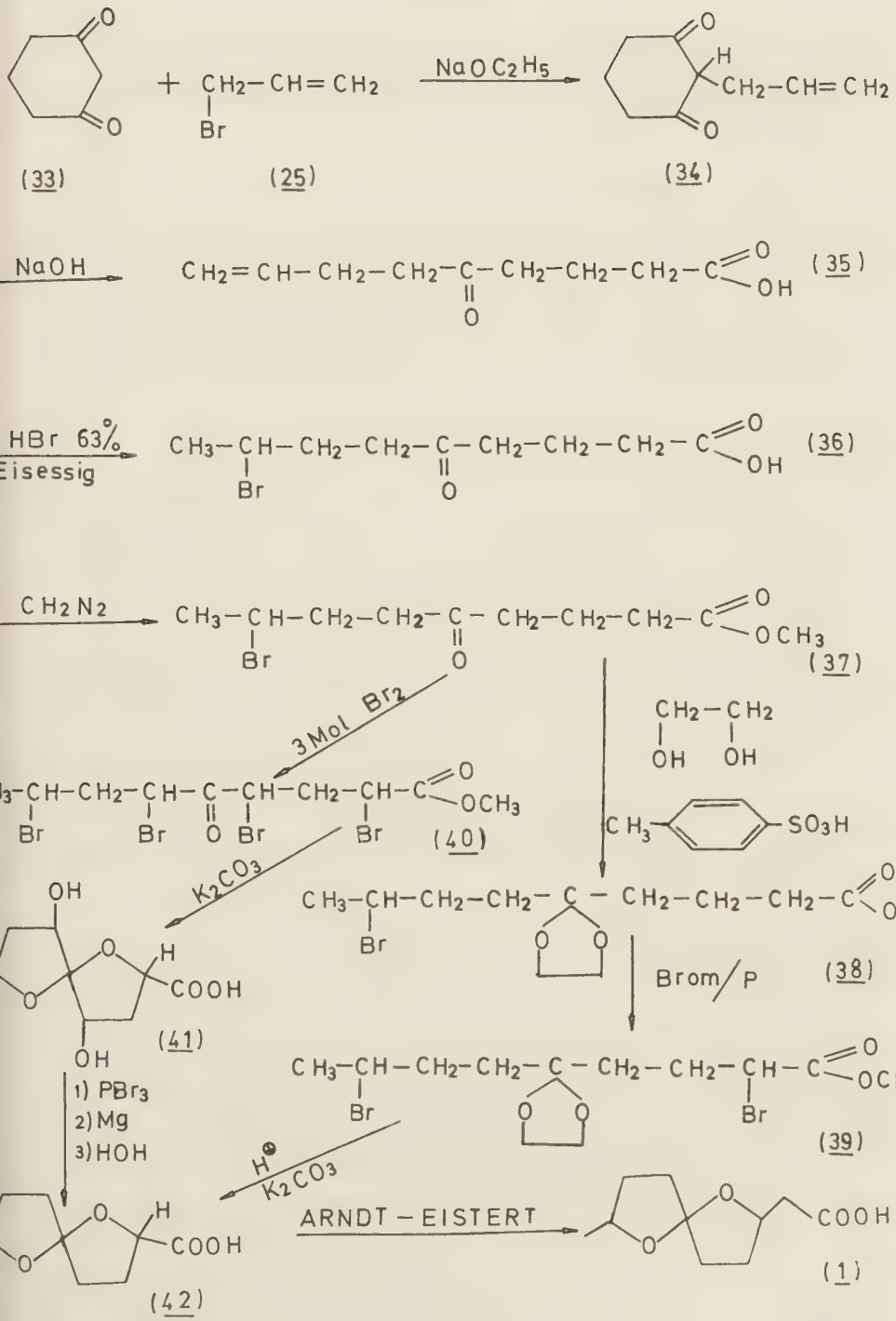
Man ersieht aus den Versuchsergebnissen:

Metallhalogenide (z.B. Ferrichlorid) katalysieren die Anlagerung von Chlorwasserstoff an die Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) nicht.

Das Lösungsmittel übt einen minimalen Einfluß auf die Addition von Chlorwasserstoff an die ungesättigte δ-Keto-carbonsäure aus.

Die Anlagerung in wässrigem Milieu (mit conc. Salzsäure) führte nicht zur Steigerung der Ausbeute, wie SCHJÅNBERG[50] bei den Pentensäuren angibt.

Die Erfahrungen entsprechen dagegen denen von ABRAHAM und SMITH[48] bei der Anlagerung von Chlorwasserstoff an Undecensäure-(1) (bei einer Reaktionszeit von 4 Monaten unter verschiedenen Bedingungen betrug die höchste erzielte Ausbeute an 10-Chlor-undecansäure 6,3%).

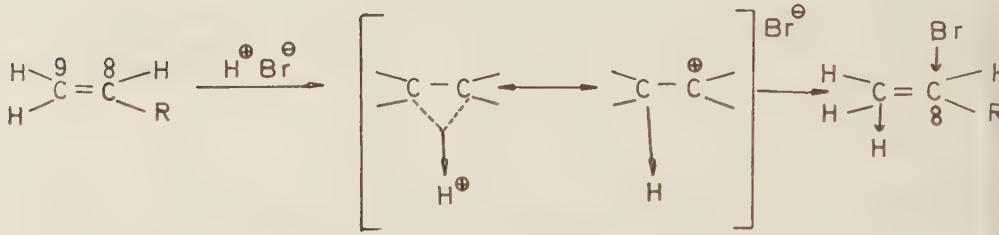

NaOC2H5
(33)
(25)
(34)
NaOH
(35)
HBr 63%
Eisessig
(36)
CH2N2
(37)
3Mol Br2
(40)
K2CO3
(41)
1) PBr3
2) Mg
3) HOH
(42)
Brom/P
(38)
(39)
H⊕
K2CO3
ARNDT - EISTERT
(1)

Wegen der langen Reaktionszeit, der schlechten Trennbarkeit des Rohgemisches und der minimalen Ausbeute wurde von der Hydrochlorierung abgesehen zugunsten der Hydrobromierung.

2) Die Hydrobromierung:

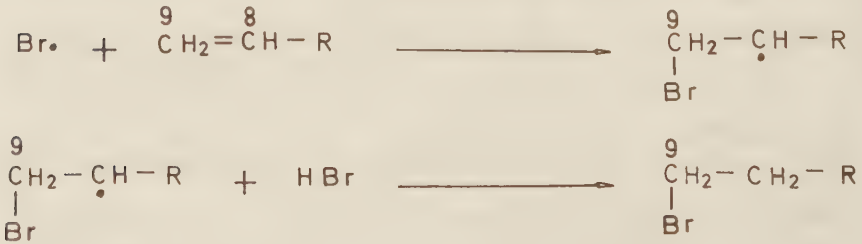
Bei der Hydrobromierung der freien Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) bestehen folgende Verlaufsmöglichkeiten:

a) Durch eine normale Addition nach der Markownikoff-Regel[51], also nach ionischem Reaktionsmechanismus[52], entstünde 8-Brom-5-keto-nonansäure (36).



$$R = -CH_2-CH_2-\overset{\overset{5}{\|}}{\underset{O}{C}}-CH_2-CH_2-CH_2-C\overset{O}{\underset{OH}{=}} \qquad (36)$$

b) Durch eine anomale Addition entgegen der Markownikoff-Regel, also über einen Radikalkettenmechanismus[53], erhielte man 9-Brom-5-keto-nonansäure (36b).



$$R = -CH_2-CH_2-\overset{\overset{5}{\|}}{\underset{O}{C}}-CH_2-CH_2-CH_2-C\overset{O}{\underset{OH}{=}} \qquad (36b)$$

Um die Addition zugunsten der Bildung der 8-Brom-5-keto-nonansäure (36) zu lenken, wurden alle Anlagerungsversuche im Dunkeln[54], in der Kälte[55, 56] und unter Zusatz von Antioxydantien[57, 58, 59] wie Diphenylamin durchgeführt.

Die Hydrobromierung der Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) wurde mit gasförmigem Bromwasserstoff in Äther und mit wässriger 63proz. Bromwasserstoffsäure in Eisessig versucht.

Mit Bromwasserstoffgas in Äther unter N_2 erfolgte unvollständige Sättigung und CO_2-Verlust. Das Auftreten einer aufgespalteten CO-Bande bei 1720 und 1740 cm^{-1} (Ketoester) spricht dafür, daß die Carboxylgruppe sich mit Äthanol (letzteres aus der Ätherspaltung mit HBr entstanden) verestert hat.

Mit wässriger 63proz. Bromwasserstoffsäure in Eisessig führte die Umsetzung zur Bildung der erwünschten bromhaltigen Säure (36), jedoch mit stets unterschiedlichen Ausbeuten, was uns veranlaßte, die Abhängigkeit der Anlagerung von der Menge der zugesetzten Säure, der Reaktionszeit und dem Einfluß des Katalysators zu untersuchen, also Bedingungen zu finden, bei denen die beste Ausbeute erzielt werden kann.

Folgende Lösungen mit der gleichen Konzentration an Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) wurden für die Untersuchung hergestellt.

Lösg. Nr.	Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1)	HBr 63%	Molverhältnis	$ZnBr_2$	Eisessig
(1)	1,0 g	0,765 g	1:1	-----	zu 25 ml gelöst
(2)	1,0 g	1,530 g	1:2	-----	zu 25 ml gelöst
(3)	1,0 g	2,295 g	1:3	-----	zu 25 ml gelöst
(4)	1,0 g	2,295 g	1:3	50 mg	zu 25 ml gelöst

Alle Untersuchungslösungen wurden mit je 40 mg Diphenylamin versetzt. Durch Entnahme von 2 - 5 ml der Reaktionslsöungen in verschiedenen Zeitabständen wurde mittels einer Volhard-Titration der Bromidgehalt und damit die Ausbeute an der entstandenen 8-Brom-5-keto-nonansäure (36)

ermittelt. Die beste Ausbeute resultierte bei einer Reaktionszeit von 7 Tagen und Anwendung der dreifachen Menge wässriger 63proz. Bromwasserstoffsäure. Zinkbromid verlangsamte die Addition.

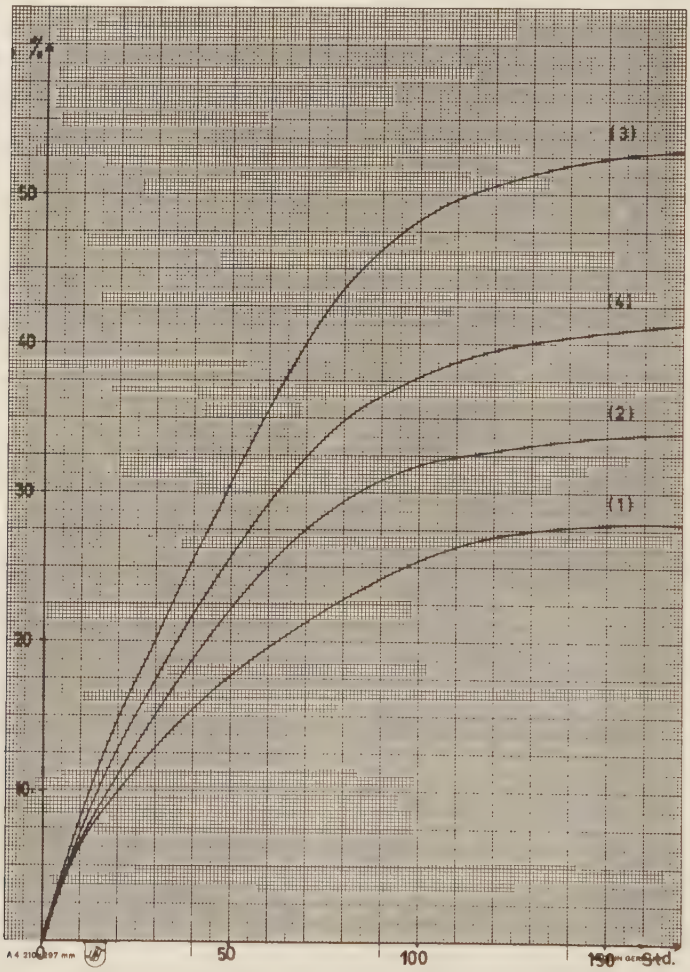


Abb. 16: Abhängigkeit der HBr-Anlagerung an die Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) in Eisessig von Reaktionszeit, Menge HBr und Katalysator

Bei präparativer Durchführung der Reaktion erhielten wir 48,5% d.Th. rohe Brom-ketocarbonsäure (36). Das erhaltene Produkt (braune, zähe Flüssigkeit) roch noch nach Eisessig und gab keine exakten Werte für C, H und Br. Nach weiterer Reinigung der Säure über ihr Na-Salz und anschließender Behandlung mit Aktivkohle gelang die Kristallisation aus Äther/Petroläther. Nach fünfmaliger Umkristallisation wurden weiß-gelbe Nadeln mit 33% Ausbeute isoliert.

Im IR-Spektrum (Abb. 18) waren die Vinylabsorptionsbanden der Ausgangsbasis (35) (Abb. 17) bei 900, 1640 und 3090 cm^{-1} nicht mehr zu sehen. Eine OH-Absorptionsbande der -COOH zeigte, daß hier keine Decarboxylierung eingetreten war.

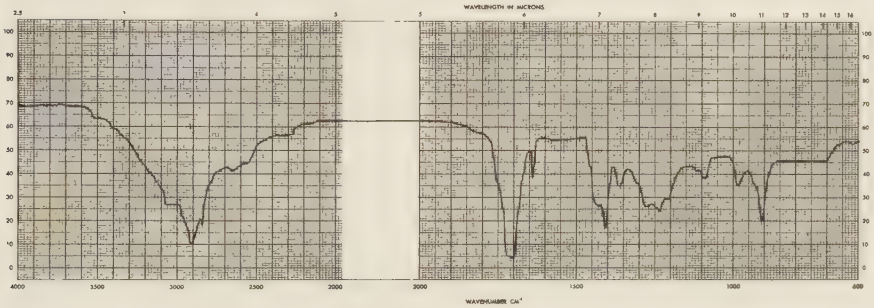


Abb. 17: IR-Spektrum von Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) im CCl_4

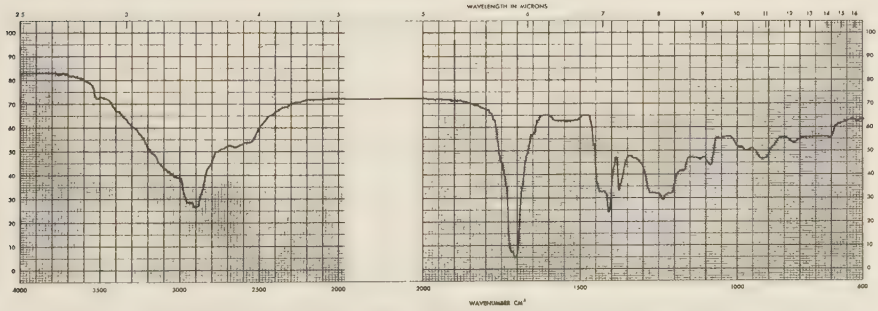


Abb. 18: IR-Spektrum von 8-Brom-5-keto-nonansäure (36) im CCl_4

Molekulargewicht, C, H, Br-Gehalt und IR-Spektrum sprachen für eine Brom-keto-nonansäure.

Die Frage der Stellung des eingetretenen Bromatomes konnte aber erst durch die NMR-Analyse gelöst werden: Es handelte sich um die erwünschte 8-Brom-5-keto-nonansäure (36) und nicht die isomere 9-Brom-5-keto-nonansäure (36b).

Die Bande bei τ = -0,75 ppm ist dem Proton der Carboxylgruppe zuzuordnen. Das Proton am C-8 erscheint als Multiplett bei τ = 5,88 ppm mit einer großen Kopplung von 7 Hz, die auch bei dem Dublett der endständigen CH_3-Gruppe bei τ = 8,3 ppm auftritt. Die Signale der 5 Methylengruppen treten als Multiplett zwischen τ = 7,24 ppm und τ = 8,2 ppm auf. Das Intensitätsverhältnis entspricht der Theorie.

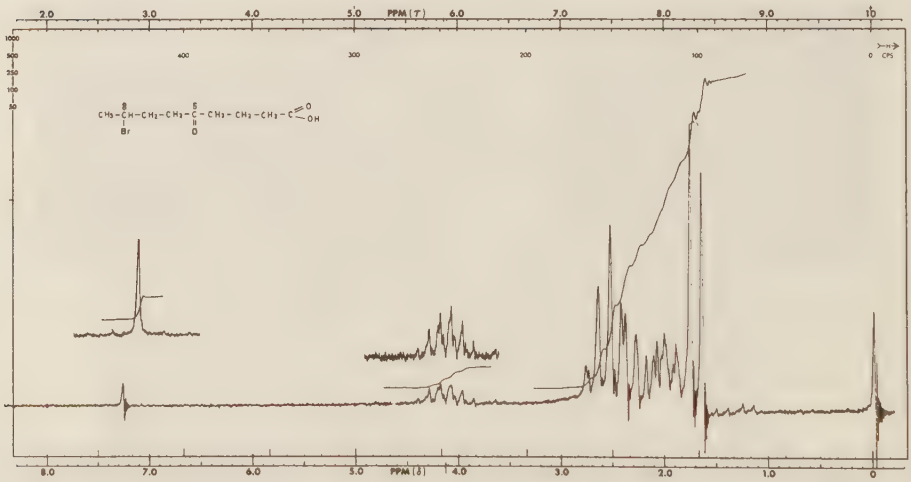


Abb. 19: NMR-Spektrum von 8-Brom-5-keto-nonansäure (36) in $CDCl_3$

Bei der Hydrobromierung des Methyl- bzw. Äthylesters der Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) konnte man die Gefahr der Decarboxylierung geringer achten.

Mit 63proz. HBr in Eisessig gab der Methylester (37) ein öliges Produkt, das im IR-Spektrum keine Estercarbonylabsorption bei 1740 cm^{-1} mehr zeigte, dafür war aber bei 2500 - 3000 cm^{-1} die OH-Absorptionsbande einer

Carboxylgruppe zu sehen. Nach Umkristallisation aus Äther/Petroläther wurde 8-Brom-5-keto-nonansäure (36) (Schmp. 48°) identifiziert.

Die Hydrobromierung des Äthylesters mit gasförmigem Bromwasserstoff in Hexan in der Apparatur von MICHAEL und S. MASON[60] ergab nach der Aufarbeitung (Befreiung vom ausgefallenem Diphenylaminhydrobromid und Entfernung des Hexans im Vakuum) ein dunkelgefärbtes Produkt, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.
Für das Vorliegen eines Gemisches aus Ausgangssubstanz und HBr-Anlagerungsprodukt sprachen

a) Doppelbindungsnachweis mit Brom/CCl_4
b) Halogenfällung mit $AgNO_3$
c) Merkliche Verminderung der Vinyldoppelbindungsbanden bei 910, 1640 und 3090 cm^{-1}.

Eine dc Trennung des Reaktionsproduktes gelang trotz Anwendung einer Reihe von Fließmittel nicht:
Die HBr-Anlagerungsprodukte der Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (36) und ihres Methylesters (37) haben in allen angewandten Fließmitteln die gleichen Rf-Werte und zeigen die gleiche gelbe Fleckfarbe beim Besprühen mit äthanolischer Fluoresceinlösung wie ihre ungesättigten Ausgangssubstanzen, lassen sich aber beim Eintauchen der besprühten Platten für kurze Zeit in Chlordämpfe durch das Auftreten einer rot-violetten Färbung charakterisieren.
Die dc Analyse zeigte nun hier einen gelben Fleck, der jedoch im Gegensatz zum Fleck der Ausgangssubstanz bei der Behandlung mit Chlor rot-violett wurde, wodurch das Vorliegen eines Gemisches der beiden Substanzen nochmals bestätigt wird.

Durch Destillation konnte nur unveränderter Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1)-äthylester (49,5%) bei Sdp.$_2$ 114° rein zurückgewonnen werden. Der bromhaltige Äthylester destillierte unter merklicher Zersetzung (Auftreten mehrerer Farben) bei Sdp.$_2$ 148-154°, der Rückstand verharzte.

Die NMR-Spektren geben gewisse Hinweise auf den Reaktionsverlauf: Im Spektrum der Ausgangssubstanz (Abb. 20) sieht man die Signale der end-

ständigen Methylengruppe (A, B-Teil) bei τ = 4, 98 ppm, das Multiplett für das X-Proton an der Vinylgruppe (X-Teil des A, B, X-Systems) bei τ = 4, 17 ppm.

Im NMR-Spektrum des HBr-Anlagerungsprodukts (Abb. 21) sieht man, daß die Signale der endständigen Vinylgruppe stark vermindert sind, dafür treten bei τ = 5, 88 ppm und bei τ = 8, 28 ppm 2 neue Signale auf. Das Multiplett bei tieferem Feld entspricht dem Proton an C-8, an dem das Bromatom angelagert ist. Das Signal bei höherem Feld stellt das Dublett dar, das für die endständige C-9-Methylgruppe mit einer Kopplungskonstante von 7 Hz erhalten wird.

Aus der Integration ergibt sich ein Verhältnis von 50% Ausgangssubstanz und 50% Bromwasserstoffanlagerungsprodukt.

Die NMR-Anlalyse zeigte auch, daß die Addition normal verlaufen ist.

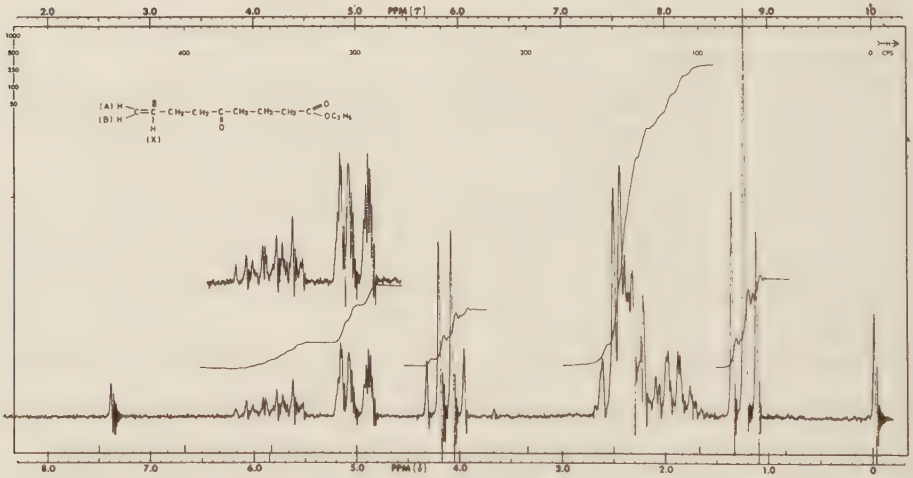


Abb. 20: NMR-Spektrum von Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1)-äthylester in CCl_4

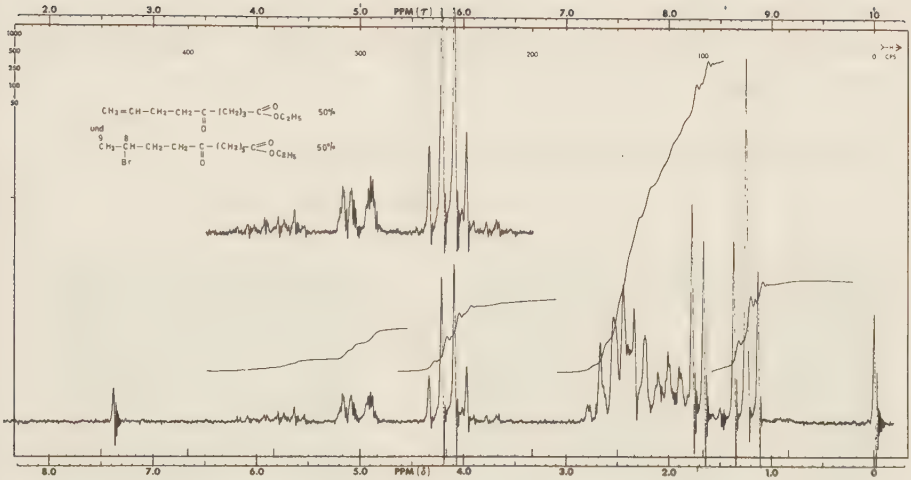


Abb. 21: NMR-Spektrum von dem Bromwasserstoffanlagerungsprodukt in CCl_4

II. Die α-Bromierung

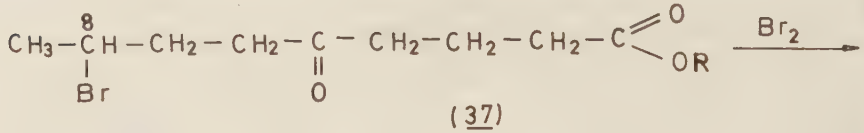
Nachdem die Anlagerung von 63proz. HBr an die Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) in Eisessig unter Anwendung von Diphenylamin als Oxydationsverzögerer gelungen war (s.o.) bestand das Problem der Einführung eines weiteren Bromatomes in α-Stellung zur Carboxylgruppe, um zu der Dibrom-keto-nonansäure zu gelangen, die ihrerseits durch alkal. Hydrolyse in die Vor-exogonsäure (42) übergeführt werden kann.

Da das Molekül eine Ketogruppe am C-5 besitzt, die nach gelungener α-Bromierung für die Bildung des Oxetongerüstes benötigt wird, mußte damit gerechnet werden, daß die Bromsubstitution nicht bei der α-Stellung zur Carboxylgruppe stehenbleibt, sondern auch die durch die Ketogruppe aktivierten Wasserstoffatome am C-4 und C-6 miterfaßt.

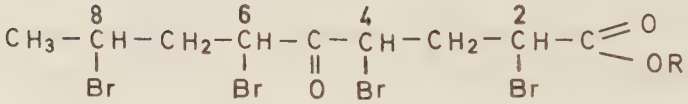
Bei der Bromierung unter Erhaltung der Ketogruppe mußte aber mit der Bildung einer Tetrabromverbindung, nämlich an C-2, C-4 und C-6 gerechnet werden. Die beiden unerwünschten α-Substituenten an C-4 und C-6 könnten später nach dem Ringschluß beseitigt werden.

Die Maskierung der Ketogruppe gelang mit Äthylenglykol zum 1, 3 Dioxolan, sowie mit PCl_5 zum 5, 5 Dihalogenid, dagegen nicht mit Dithioglykol zum 1, 3 Dithiolan.

1) Die α-Bromierung unter Erhaltung der Ketogruppe:



(37)



(40)

R = H, CH_3

Für die Herstellung der 2, 4, 6, 8-Tetrabrom-5-keto-nonansäure bzw. ihres Methylesters (40) wurden folgende Wege beschritten:

a) Bromierung der freien 8-Brom-5-keto-nonansäure (36)

Bei der Bromierung der freien Säure bzw. ihres Bromids nach Hell-Volhard-Zelinsky[61] mit rotem Phosphor als Halogenüberträger und anschließender Veresterung des Rohproduktes mit Diazomethan entsteht ein kompliziert zusammengesetztes Reaktionsgemisch, aus dem keine Hauptsubstanz isoliert werden kann.
Das IR-Spektrum des Gemisches zeigte bei 1640 cm^{-1} eine Doppelbindungsbande, woraus auf Bromwasserstoffabspaltung geschlossen werden kann.

b) Bromierung von 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester (37)

Bei der Bromierung des Methylesters (37) mit Br_2 in Tetrachlorkohlenstoff wurde ein braungefärbtes öliges Produkt erhalten, das bei -20° zum Teil erstarrte. Laut dc Untersuchung war das Bromierungsprodukt einheitlich, es konnte jedoch trotz mehrmaliger Behandlung mit Tierkohle und

Reinigung über eine Kieselgelsäule nicht kristallin erhalten werden.
Die bei weniger reaktionsfähigen Carbonsäureestern mögliche Verseifung, die die α-Bromierung begleitet[62, 63, 64], ist hier laut IR-Spektrum nicht eingetreten.
Nach IR-Spektrum und C, H, Br-Bestimmung handelt es sich um einen Tribrom-keto-nonansäuremethylester.

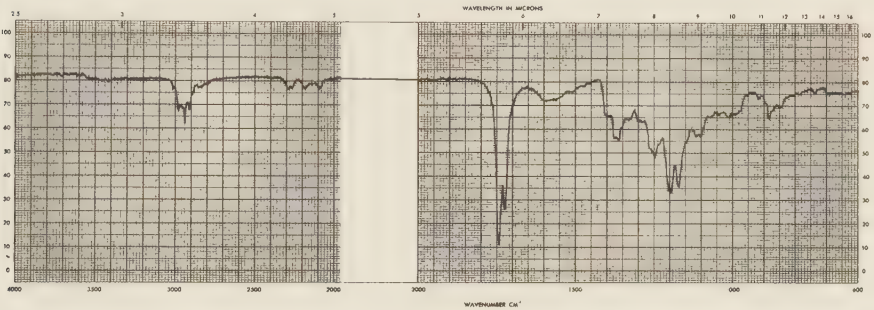
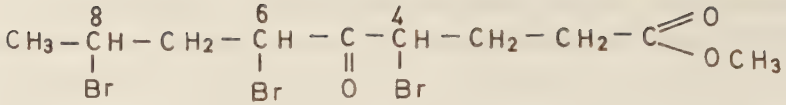


Abb. 22: IR-Spektrum von Tribrom-keto-nonansäuremethylester (43) im CS_2

Zwischen 3 möglichen Tribromverbindungen, nämlich 2, 4, 8- oder 2, 6, 8- oder 4, 6, 8- war zu entscheiden. Das NMR-Spektrum (Abb. 23) sprach gegen eine Bromierung an C-2. Auch gab die Hydrolyse der Substanz mit K_2CO_3 kein Oxetonderivat (Oxetone geben beim Besprühen mit Vanillin/ konz. Schwefelsäure charakteristische hellgelbe Flecke, die beim Erhitzen der DC-Platten auf 130° dunkelviolett werden).
Selbst die aus dieser Substanz durch drastischere Bromierung gewonnene Tetrabromverbindung gab nach Behandlung mit K_2CO_3 keinen Oxeton-Fleck. Ihr NMR-Spektrum (Abb. 25) zeigte für die Methylengruppen der Kette 6 und nicht wie erwartet 4 Protonen. Also hatte die weitere Substitution keine der unsubstituierten Methylengruppen erfaßt. sondern eine der im Molekül vorhandenen bereits bromierten Methingruppen. Dadurch war die Struktur der Tribromverbindung klar: Es mußte sich um den 4, 6, 8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester (43) handeln.



(43)

NMR-Spektrum $CDCl_3$ (Abb. 23): Methinprotonen (C-4 und C-6): τ = 5,0 (2H); Methinproton (C-8): τ = 5,63 (1H); $-OCH_3$: τ = 6,3 (3H); Methylengruppen: τ = 7,5 (6H); Methylgruppe: τ = 8,21 (3H).

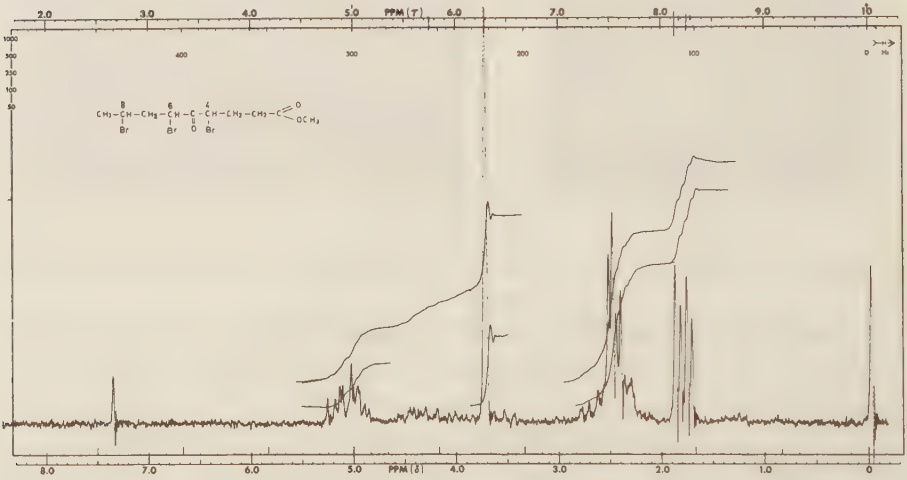


Abb. 23: NMR-Spektrum von 4,6,8-Tribrom-5-keto-nonansäure-methylester (43) in $CDCl_3$

Über die α-Bromierung von Carbonsäureestern sagt die Literatur:

a) Offenkettige Carbonsäureester lassen sich mit Brom nicht α-bromieren[65] (wie auch unser 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester (37))

b) Carbonsäureester werden durch roten Phosphor und Brom in α-Bromcarbonsäurebromide und Bromalkane gespalten[66].

c) Carbonsäureester werden in Gegenwart eines Carbonsäurechlorides unter dem katalytischen Einfluß des aus letzterem entstehenden α-Bromcarbonsäurechlorids α-bromiert[65].

H. J. ZIEGLER[67] ist es gelungen durch Kombination von (b) und (c) eine Reihe von Carbonsäureestern mit Brom in Gegenwart von Phosphor zu α-bromieren. Der hierbei mitentstehende geringe Anteil an α-Brom-carbonsäurebromid kann ebenfalls alkoholytisch in den α-Brom-carbonsäure-ester übergeführt werden.

Beim Versuch, den Monobrom-keto-nonansäureester (37) ohne Lösungsmittel und unter Zusatz einer katalytischen Menge roten Phosphors analog der Vorschrift von ZIEGLER[67] zu bromieren, erhielten wir ein hochviscoses dunkelgefärbtes Produkt, das dc 3 Flecke zeigte (Rf 0,41; Rf 0,48; Rf 0,51). Die thermolabilen Umsetzungsprodukte wurden sc getrennt. Die 2 Hauptprodukte (Rf 0,51 und Rf 0,48) konnten rein abgetrennt werden.

Die Verbindung mit Rf 0,41 war laut IR-Spektrum, Elementar- und NMR-Analyse mit dem bei der Bromierung von 8-Brom-5-keto-nonansäure-methylester (37) in CCl_4 erhalten 4,6,8-Tribrom-5-keto-nonansäure-methylester (43) identisch.

Die Verbindung mit Rf 0,48 wurde durch IR-Spektrum und C, H, Br-Gehaltsbestimmung als ein Tetrabrom-keto-nonansäure-methylester identifiziert.

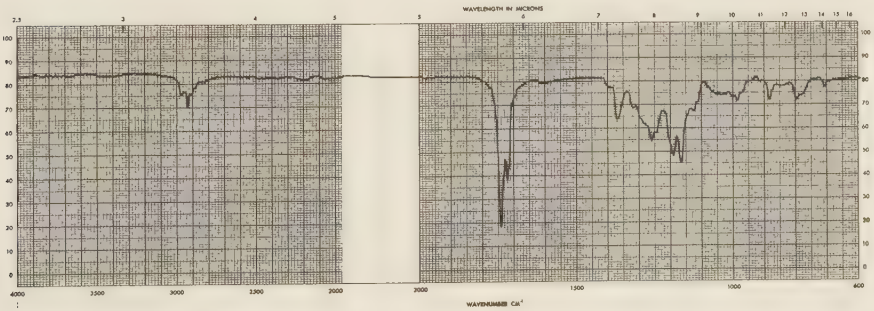
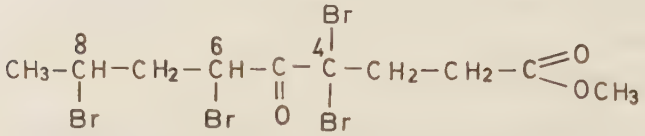


Abb. 24: IR-Spektrum von Tetrabrom-5-keto-nonansäuremethylester in CS_2

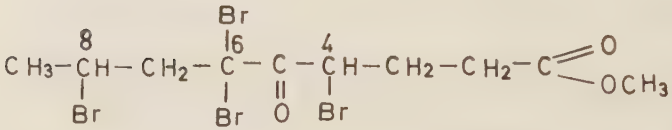
Daß das vierte Bromatom der isolierten Tetrabromverbindung nicht zur Carboxylgruppe α-ständig eingetreten war, konnte mit K_2CO_3 nachgewiesen werden: Im Hydrolyseprodukt war keine Substanz enthalten, die mit Vanillin/konz. H_2SO_4 das charakteristische Verhalten der Oxetone zeigte.
Ob aber das vierte Bromatom an C-4 oder C-6 sitzt, konnte auch durch die

NMR-Analyse nicht genau festgestellt werden. Es handelt sich also um eins der beiden Strukturisomere:



4, 4, 6, 8-Tetrabrom-5-keto-nonansäure-methylester

(44a)



4, 6, 6, 8-Tetrabrom-5-keto-nonansäure-methylester

(44b)

NMR-Spektrum CCl_4 (Abb. 25): Methinprotonen: τ = 4, 5 - 6, 2 (2H); Methylengruppen: τ = 7, 12 - 7, 9 (6H); -OCH_3-Gruppe: τ = 6, 35 (3H); Methylgruppe: τ = 8, 18 (3H).

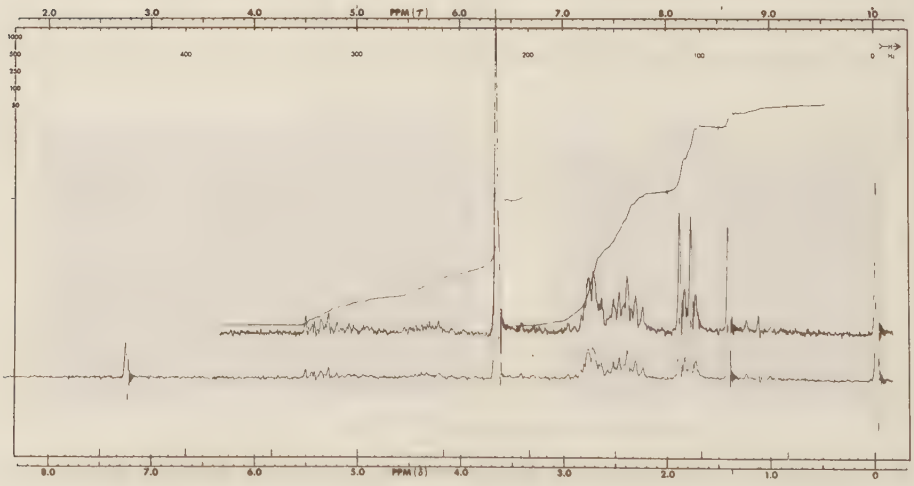


Abb. 25: NMR-Spektrum von Tetrabrom-keto-nonansäure-methylester (44) in CCl_4

Die Verbindung mit Rf 0,51 wurde durch IR-Spektrum und Elementaranalyse als ein Pentabrom-keto-nonansäure-methylester identifiziert. Hier sprach das K_2CO_3-Umsetzungsprodukt für das Vorliegen eines α-Bromatomes. Eine seiner Komponente zeigte ein gleiches Verhalten wie Oxetone und war wahrscheinlich ein Trihydroxy-derivat der Vor-exogonsäure (42). Auf die Isolierung dieser Verbindung mußte wegen der geringen Menge verzichtet werden. Es handelte sich um ein α-Bromderivat von (44a) oder (44b).

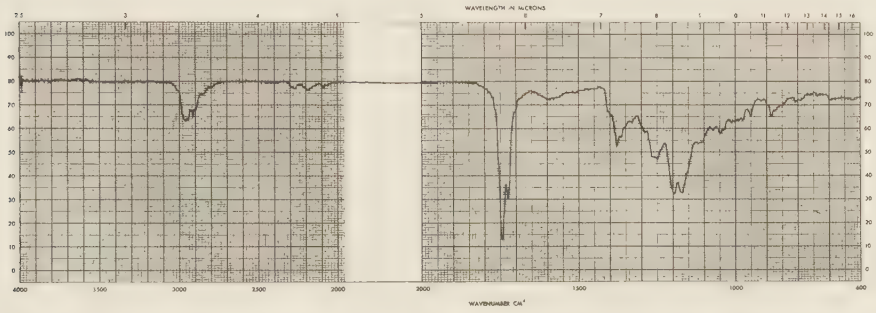


Abb. 26: IR-Spektrum von Pentabrom-keto-nonansäure-methylester in CS_2

c) Bromierung von 4,6,8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester (43)

Mit der Bromierung dieser Substanz sollte geprüft werden, ob bei Anwendung von beliebigen Brommengen und Verlängerung der Reaktionszeit auf 20 Std. bei 110° nicht doch höher bromierte Verbindungen wie die theoretisch möglichen Hexa- und Heptabromketo-nonansäuremethylester erhältlich sind.

Der Ester (43) wurde jedoch fast vollständig zum Tetra- und Pentabrom-keto-nonansäuremethylester umgesetzt, ohne die Bildung höher bromierter Verbindungen.

Der Verlauf der Umsetzung wurde dc verfolgt. Eine nach 4 Std. Reaktionszeit bei 60° entnommene Probe zeigte, daß nur ein kleiner Anteil der Ausgangssubstanz (43) zu Tetrabrom-5-keto-nonansäuremethylester (44) umgesetzt worden war (Abb. 27, Bahn B). Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 110° ließ eine entnommene Probe nach weiteren 2 Std. neben der Ausgangssubstanz (43) und der Tetrabromverbindung ein neues Umsetzungs-

produkt erkennen, das nach dem Rf-Wert die erwartete Pentabromverbindung war. Die Ausgangssubstanz (43) bildete aber immer noch ca. 30% (Bahn C). Nach 20 Std. Reaktionszeit zeigte die entnommene Probe nur noch Spuren von 4, 6, 8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester (43) (Bahn D). Die Mengen der beiden Hauptumsetzungsprodukte im Reaktionsgemisch verhielten sich etwa wie 1 : 1.

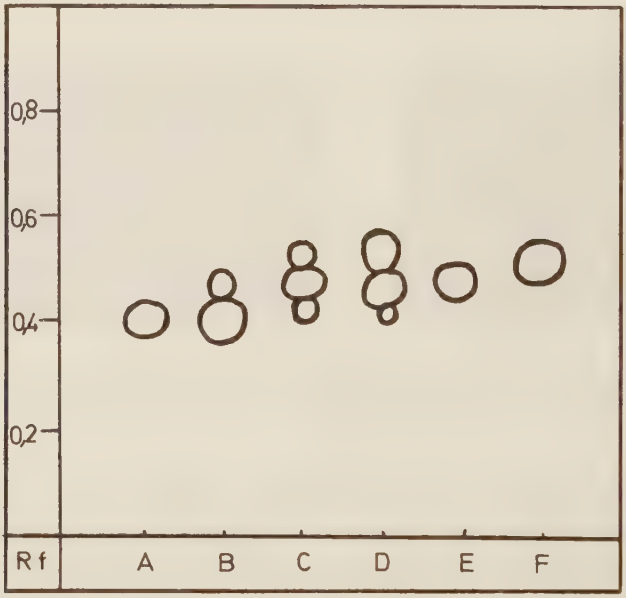


Abb. 27:

DC. Verfolgung der Umsetzung von 4, 6, 8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester (43) mit Brom/Phosphor.

A: Ausgangssubstanz (43).
B: Reaktionsprodukt (R) nach 4 Std. bei 60°.
C: R nach 6 Std. bei 110°
D: R nach 20 Std. bei 110°
E: Tetrabrom-5-keto-nonansäure-methylester (44).
F: Pentabrom-5-keto-nonansäure-methylester.

2) Die α-Bromierung unter Maskierung der Ketogruppe:

a) Maskierung mit Äthylenglykol:

Wegen der Unbeständigkeit von Ketalen im Sauren wurde die COOH-Gruppe der 8-Brom-5-keto-nonansäure (36) mittels Diazomethan verestert.
Die Ketalisierung[+)] wurde mit Äthylenglykol und p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider durchgeführt; als Schlepper diente Benzol.
Der Verlauf der Ketalisierung konnte am besten durch die IR-Spektroskopie an der allmählichen Verminderung der Ketocarbonylbande bei 1720 cm^{-1} verfolgt werden.
Bei Anwendung von 1,2 Mol Äthylenglykol pro Mol Keton war die Umsetzung erst nach 3 Tagen annähernd vollständig. Mit 1,5 Mol Äthylenglykol ließ sich eine quantitative Umsetzung in nur 12 Std. erzielen.

Das IR-Spektrum des Gesamtketalisierungsprodukts (Abb. 29) ließ nur noch die Esterbande bei 1740 cm^{-1} erkennen. Die für die Ketogruppe (vgl. IR-Spektrum (Abb. 28)) charakteristische CO-Valenzschwingungsbande bei 1720 cm^{-1} trat nicht mehr auf; also war die Ketalisierung quantitativ verlaufen.

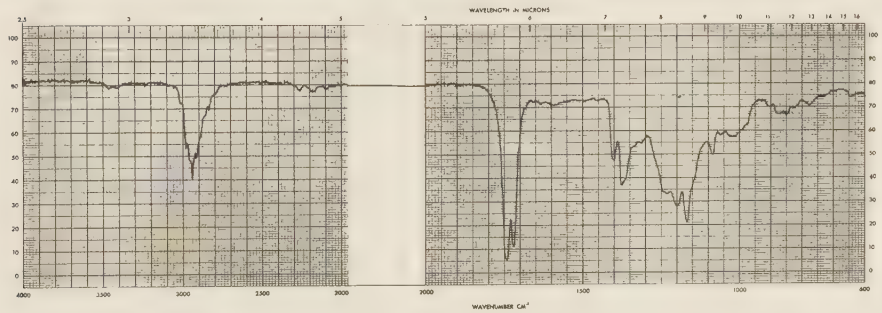


Abb. 28: IR-Spektrum von 8-Brom-5-keto-nonansäure-methylester (37) in CS_2

+) Nach der im ORGANIKUM[68)] angegebenen Vorschrift.

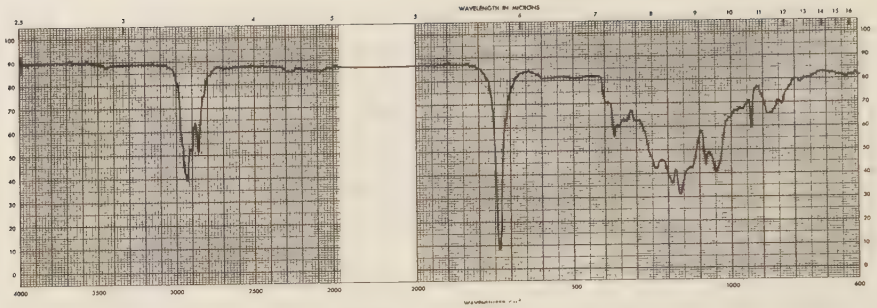


Abb. 29: IR-Spektrum des Ketalisierungsproduktes in CS_2

Das ölige braungefärbte Rohketal konnte mit ca. 30% Verlust (Verharzungsrückstand) destilliert werden (Sdp.$_1$ 134-136°), aber einfacher sich schon mittels Aktivkohle ziemlich rein erhalten werden. Kristallisation blieb aus.

Elementaranalyse und Molekulargewicht entsprachen der Summenformel $C_{12}H_{21}O_4Br$. Das NMR-Spektrum (Abb. 30) zeigte bei τ = 5,8 ppm das Signal für das Proton am C-8, an dem das Bromatom gebunden ist. Das Signal für die 2 Methylengruppen des Äthylenketalringes erscheint bei τ = 6,05 ppm und das für die Methoxygruppe bei τ = 6,3 ppm.
Die Signale für die Methylengruppen der Kette erscheinen zwischen τ = 7,5 ppm und τ = 8,3 ppm, die endständige Methylgruppe als Dublett bei τ = 8,3 ppm. Das Intensitätsverhältnis entspricht der Theorie.

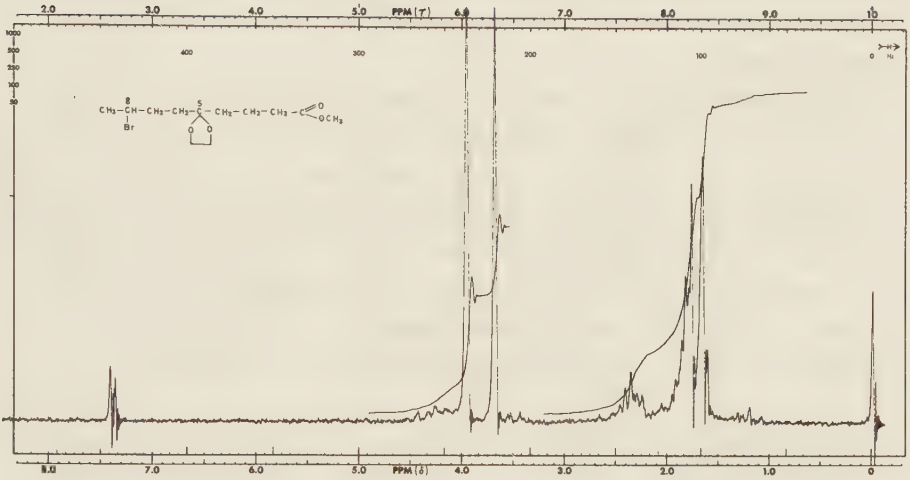


Abb. 30: NMR-Spektrum von 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (38) in $CDCl_3$

b) Versuche zur α-Bromierung des Ketalesters (38)

Bei allen α-Bromierungsversuchen wurde

1) das durch Aktivkohle gereinigte und im Vakuum getrockente 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (38) ohne vorherige Destillation verwendet,

2) das Brom durch mehrmaliges Schütteln mit konz. Schwefelsäure getrocknet,

3) der rote Phosphor zur Befreiung von Phosphorsäure bis zum Verschwinden der sauren Reaktion mit Wasser geschüttelt und getrocknet,

4) der bei der Bromierung entstandene Bromwasserstoff ständig durch Stickstoffeinleitung aus dem Reaktionsgemisch entfernt.

1) Indirekte α-Bromierung nach H. REINHECKEL[65]:

Die sonst nicht mögliche α-Bromierung aliphatischer Carbonsäureester gelingt nach REINHECKEL in Gegenwart von 1/4 bis 1/6 Mol des betreffen-

den oder auch eines anderen Säurehalogenids, z.B. die Bromierung von Stearinsäure-methylester in Anwesenheit von 1/3 Mol Butyryl- oder Acetylchlorid.

Da bei der angestrebten α-Bromierung des Monobrom-ketal-esters (38) das betreffende Säurechlorid wegen der Ketalgruppierung nicht herstellbar ist, wurde der α-Bromierungsversuch unter Zusatz von Acetylchlorid durchgeführt. Trotz genauer Einhaltung der angegebenen Vorschrift ist es nicht gelungen, die erwünschte α-Bromverbindung (2, 8-Dibrom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal) (39) zu isolieren. Es kam hauptsächlich zur Verharzung. Was nach der Aufarbeitung isoliert werden konnte, erwies sich dc als unveränderte Ausgangssubstanz (38) (25%).

2) Direkte α-Bromierung nach ZIEGLER[67]:

Bei der Bromierung von 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (38) mit Brom (1, 4 Mol pro Mol Ketalester) unter Zusatz einer katalytischen Menge roten Phosphors erhielten wir ein dunkelgefärbtes, öliges Produkt, das im IR-Spektrum neben den charakteristischen Banden des Äthylenketalringes bei 940 und 2970 cm^{-1} wieder eine Ketonbande bei 1720 cm^{-1} zeigte. Das Ketal war also während der Bromierung teilweise hydrolysiert worden.

Im Dünnschichtchromatogramm des isolierten Bromierungsproduktes (Abb. 31) war das Ausgangsprodukt (38) (Rf 0, 25) nicht mehr nachzuweisen; es zeigte zwei Hauptumsetzungsprodukte, das eine mit Rf 0, 38 bildete ca. 50%, das andere mit Rf 0, 49 ca. 40%.

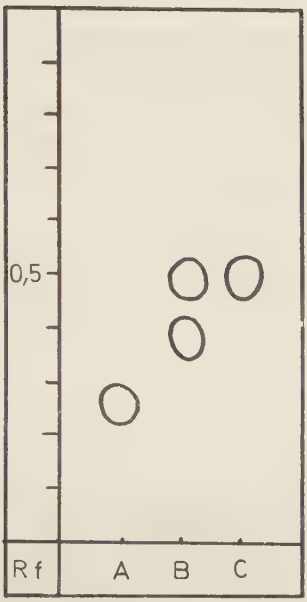


Abb. 31:

Schematische DC der Bromierungsprodukte von 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (38) mit Brom/Phosphor.

A: Ausgangssubstanz (38)
B: Reaktionsprodukt
C: 4, 6, 8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester (43)

Chloroform/Cyclohexan (9 : 1); Kieselgel HF 254

Sichtbarmachung: Fluorescein 0, 5% in Äthanol 96%/Chlordampf.

Die thermolabilen Umsetzungsprodukte wurden sc getrennt und lieferten 2 dc reine Hauptumsetzungsprodukte (Rf 0, 38 und Rf 0, 49).

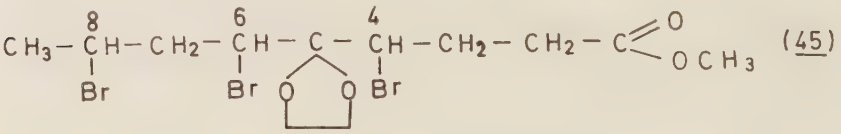
Die Verbindung mit Rf 0, 49 zeigte im IR-Spektrum neben der Estercarbonylbande bei 1740 cm^{-1} noch eine Ketocarbonylbande bei 1720 cm^{-1} und wurde dc als der uns bekannte 4, 6, 8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester (43) identifiziert und durch Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektrum bestätigt.

Die Verbindung mit Rf 0, 38 war trotz dc "Einheitlichkeit" ein Gemisch. Durch Zusatz von Methanol zu der auf einer Kieselgelsäule getrennten Substanz konnte nach dreitägigem Stehen bei -15° eine geringe Menge weißer Kristalle vom Schmp. 81° abgetrennt werden.

Das IR-Spektrum (Abb. 32) zeigte neben den typischen Ketalbanden bei 940 und 2970 cm^{-1} und der Estercarbonylbande bei 1740 cm^{-1} keine Ketocarbonylbande bei 1720^{-1} mehr. Die Elementaranalyse ergab 50, 97% Br. Es handelte sich also um einen Tribrom-ketalester.

Nach Schütteln der kristallinen Substanz mit 10proz. HBr zur Hydrolyse des Äthylenketals und anschließender Behandlung mit Kaliumcarbonat

konnte jedoch im erhaltenen Produkt keine Substanz mit Oxetoncharakter nachgewiesen werden. Die zweifach erfolgte Bromsubstitution hatte also nur die zwei α-Methylengruppen zur Ketalgruppe, aber nicht diejenige neben der Carboxylgruppe erfaßt. Es handelt sich mithin um das 4,6,8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (45).



(45)

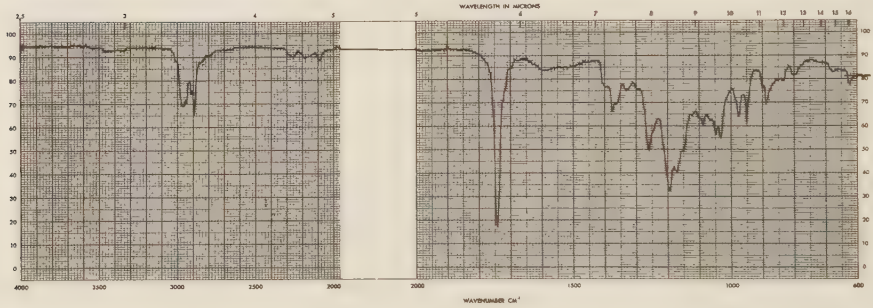


Abb. 32: IR-Spektrum von 4,6,8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (45) in CS_2

Im NMR-Spektrum dieser Substanz (Abb. 33) sieht man im Bereich von τ = 5,1 ppm bis τ = 5,7 ppm die Signale der drei Methingruppen (C-4, C-6 und C-8), die sehr stark aufgespalten sind. Bei τ = 5,7 ppm liegt das Signal der beiden Methylengruppen des Äthylenketalringes, wahrscheinlich durch die Bromsubstitution der benachbarten C-4 und C-6 zu tieferem Feld verschoben.

Das Signal der $-OCH_3$-Gruppe tritt bei τ = 6,3 ppm auf, die Signale der Methylengruppen der Kette als Multiplett im Bereich von τ = 7,2 ppm bis τ = 8,0 ppm. Die endständige Methylgruppe erscheint als Dublett mit der Kopplungskonstante von 7 Hz bei τ = 8,2 ppm.

Die Intensitätsverhältnisse entsprechen der Theorie.

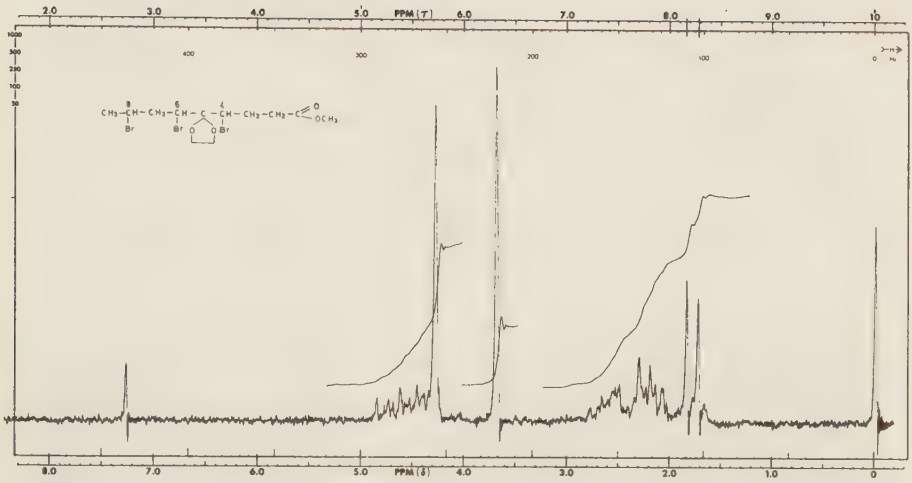


Abb. 33: NMR-Spektrum von 4, 6, 8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (45) in $CDCl_3$

c) Weitere Bromierungsversuche mit geschützter 5-Ketogruppe:

Es erübrigte sich, die weiteren Versuche zur Bromierung des 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylesters (37) mit geschützter 5-Ketogruppe zu beschreiben;
der Schutz der Ketogruppe mit Phosphorpentachlorid zum 8-Brom-5, 5-dichlor-nonansäuremethylester gelang, aber das Produkt erlitt bei der Bromierung zugleich Chloraustausch gegen Brom, mit Dithioglykol war ein 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenthioglykol nicht herstellbar.

III. Der Ringschluß

Die Mutterlauge (Rf 0, 38), die nach Abtrennen der weißen Kristalle des 4, 6, 8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (45) übrigblieb, wurde vom Methanol befreit, mit 10% Bromwasserstoffsäure in der Kälte geschüttelt (Zersetzung des Äthylenketals) und mit frisch bereitetem Silber-

carbonat[69] in Aceton unter Zusatz von Wasserspuren bei 50° kräftig gerührt (Ag_2CO_3 führte im Gegensatz zu K_2CO_3 nicht zur Hydrolyse des Methylesters und lieferte eine bessere Ausbeute). Nach dem Abfiltrieren vom ausgefallenen AgBr erhielten wir ein bromfreies Produkt (Beilsteinprobe negativ). Das DC ließ 4 Substanzen erkennen (Rf 0,41; 0,50; 0,58 und 0,71).

Die Substanz mit Rf 0,50 (ca. 40% des Gesamtproduktes) gab beim Besprühen der DC-Platte mit Vanillin/konz. Schwefelsäure die charakteristische gelbe Farbe, die beim Erhitzen auf 130° blau bis blau-violett wurde, was für Substanzen mit Oxetonskelett typisch ist.

Die Isolierung dieser Substanz aus dem Gemisch (370 mg) wurde sc auf einer Kieselgelsäule versucht, aber selbst die reinsten erhaltenen Fraktionen waren noch zu ca. 20% verunreinigt.

Die mit dieser Substanz durchgeführten Identitätsanalysen (IR- und NMR-Spektrum) sprachen für das Vorliegen eines α-Methyl-α-carbomethoxyoxetons, des Methylesters der Vor-exogensäure (42). Die Entstehung der Vor-exogensäure (42) bestätigte somit die Anwesenheit des gewünschten 2,8-Dibrom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (39) im Bromierungsgemisch.

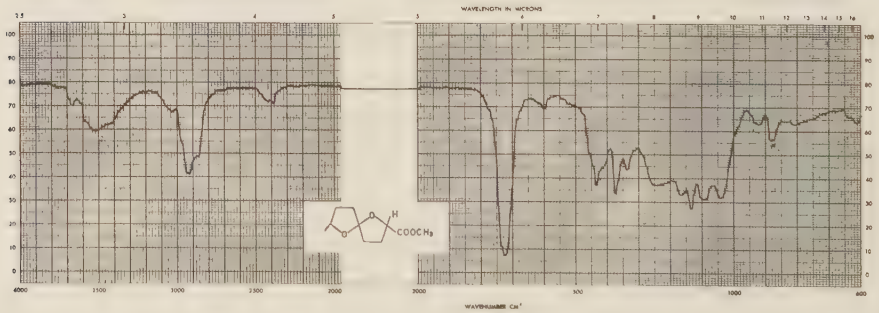


Abb. 34: IR-Spektrum von Vor-exogensäuremethylester in $CHCl_3$

IV. Die Seitenkettenverlängerung

Bei dem Versuch, die Seitenkette der Vorexogonsäure (42) durch die ARNDT-EISTERT-Reaktion[45] um eine Methylengruppe zu verlängern und damit zur Exogonsäure (1) zu gelangen, erhielten wir ein Reaktionsprodukt, das laut DC aus 4 Substanzen bestand. Davon entsprach eine in Farbe und Rf-Wert authentischem Exogonsäuremethylester. Eine quantitative Trennung war jedoch wegen der geringen Substanzmenge nicht durchführbar.

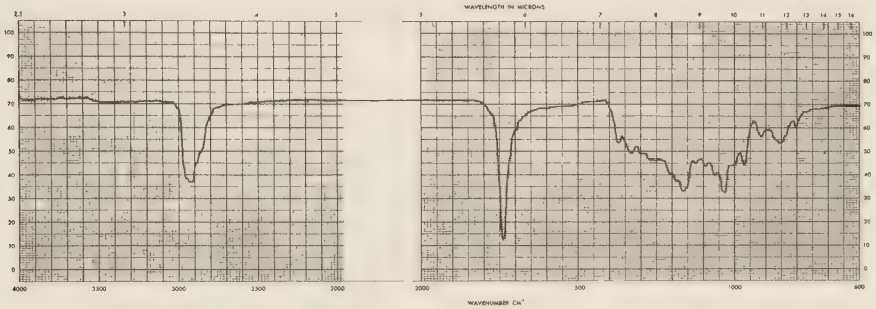


Abb. 35: IR-Spektrum vom Rohprodukt in CS_2

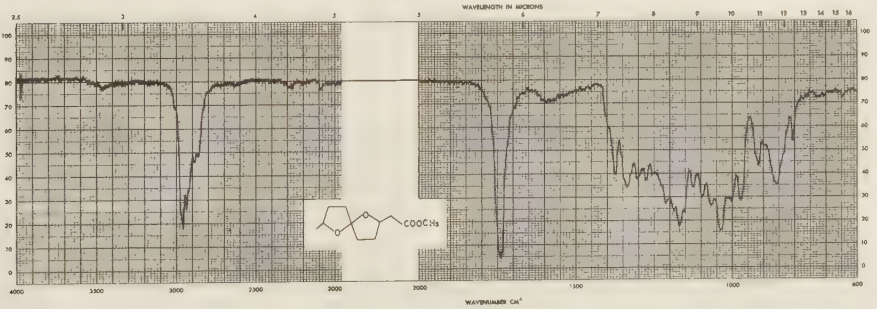


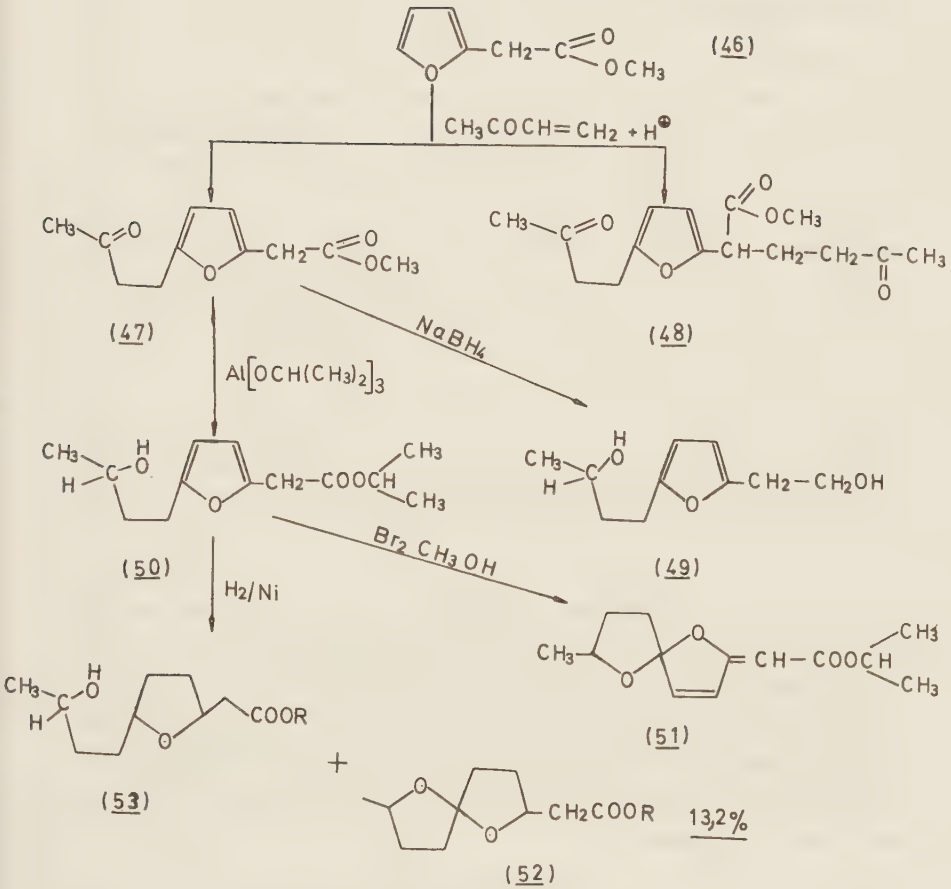
Abb. 36: IR-Spektrum von Exogonsäure-Methylester in CS_2

Während der Ausführung dieser Arbeit erschien eine Veröffentlichung von DĚDEK, TRŠKA und HOFEDITZ[70], in der eine gelungene Synthese der Exogonsäure beschrieben ist. Die Prager Autoren gingen den folgenden Weg:

2-Furylessigsäure (46) wurde aus Furfural nach PLUCKER[71] durch Rhodanidsynthese dargestellt und ihr Methylester mit Methylvinylketon in 5-(3-Oxobutyl)-2-furyl-essigsäuremethylester (47), $C_{11}H_{14}O_4$, Sdp.$_{11}$ 152°, Ausb. 43,2% übergeführt[72]. Als Nebenprodukt dieser Reaktion entstand 2-[5-(3-Oxobutyl)-2-furyl]-5-oxokapronsäuremethylester (48) $C_{15}H_{20}O_5$, Sdp.$_{0,45}$ 149°, Ausb. 7,9%.

Die selektive Reduktion der Ketogruppe in dem Monoadditionsprodukt (47) mit Natriumborhydrid nach BOHLMANN[73] führte zur Bildung des unerwünschten 5-(3-Hydroxybutyl)-2-furyläthanols (49), $C_{10}H_{16}O_3$, Sdp.$_{0,4}$ 121°. Die Reduktion von (47) mit Aluminiumisopropylat in Isopropylalkohol zeigte den erwarteten Verlauf, wenngleich sie mit einer Umesterung verbunden war. Auf diese Weise wurde der 5-(3-Hydroxybutyl)-2-furylessigsäureisopropylester (50), $C_{13}H_{20}O_4$, Sdp.$_{0,5}$ 113°, Ausb. 66,2% gewonnen.

Zur Cyclisierung von (50) wandten die Autoren[70] zwei Methoden an. Die erste, die BOHLMANN[74] zur Synthese von 1,6-Dioxa-spiro[4,4]nonanderivaten ausgearbeitet hat, und die die Alkoxylierung der Furanverbindungen ausnützt, führte zur Bildung von 7-Methyl-1,6-dioxa-spiro[4,4]non-3-en-2-yliden-essigsäureisopropylester (51), Sdp.$_{0,5}$ 110-112°, dessen Hydrierung mit Adams-Katalysator oder Raney-Nickel unter verschiedenen Bedingungen unter Ringspaltung der Spiroverbindung (51) verlief. Dagegen führte die partielle Hydrierung des Isopropylesters (50) nach PONOMAREV[75] (160°, 70 atm, Raney-Nickel W-7) zum 7-Methyl-1,6-dioxa-spiro[4,4]non-2-yl-essigsäureisopropylester (52) (Exogonsäure-isopropylester), $C_{13}H_{22}O_4$, Sdp.$_{12}$ 144-145° (Ausbeute 13,2%) und zum 5-(3-Hydroxybutyl)-2-tetrahydrofurylessigsäureisopropylester (53), $C_{13}H_{24}O_4$, Sdp.$_{0,5}$ 113° (Ausb. 50%).



Sie bestätigten durch Vergleich des NMR-Spektrums ihrer Substanz mit dem von GRAF und DAHLKE[13] publizierten die Richtigkeit der Strukturformel der Exogonsäure.

Für eine präparative Darstellung größerer Mengen synthetischer Exogonsäure, die für das Studium der reizvollen sterischen Verhältnisse dieser Substanz erforderlich wären, ist jedoch die Prager Synthese gleichfalls nicht geeignet.

Zusammenfassung:

Exogonsäure (1), ein charakteristischer Bestandteil des brasilianischen Jalapenharzes von Ipomoea operculata, läßt sich als Oxetonderivat mit konz. Brom- bzw. Chlorwasserstoffsäure in die offenkettige Dihalogen-keto-decansäure (2) überführen. Diese liefert mit Lauge wieder Exogonsäure.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, eine Dihalogen-keto-carbonsäure zu synthetisieren, aus der gleichfalls Exogonsäure (1) durch Behandlung mit Alkali erhalten werden kann. Folgende vier Wege wurden geprüft:

Weg I

Durch Anlagerung von 1 Mol Homoallylmagnesiumbromid (4) an γ-Valerolacton (3) sollte das Halbacetal 2-Hydroxy-2-homoallyl-5-methyl-tetrahydrofuran (5) erhalten werden. Dieses, im Gleichgewicht mit dem isomeren γ-Hydroxy-keton (5a), würde durch radikalische Addition von CCl_4 oder CBr_4 in Gegenwart eines Radikalbildners das Anlagerungsprodukt (5) geben, aus dem die Exogonsäure (1) durch alkalische Hydrolyse erhalten werden kann. Aus den Reaktionsprodukten der ersten Stufe dieser Synthese konnte jedoch das Halbacetal (5) nicht isoliert werden. Hauptprodukt bei allen Umsetzungen war ein Diol (2,5-Dihydroxy-2,2-dihomoallyl-pentan) (11), das durch Reaktion von 2 Mol der Grignardverbindung (4) mit 1 Mol des Lactons (3) entstanden war.

Weg II

Analog H. WOHLGEMUTH[23] durch Umsetzung von Säurechloriden mit R-Zn-X sollte das γ-Chlor-keton (18) dargestellt werden, aus dem wie bei Syntheseweg I durch Anlagerung eines Polyhalogenmethans und anschließenden Ringschluß mittels Alkali die Exogonsäure (1) erhalten werden kann. Die Umsetzung von γ-Chlorvaleriansäure-chlorid (16) mit der Blaiseverbindung (17) aus Homoallyl-magnesiumbromid (4) und $ZnCl_2$ lieferte 2 Hauptprodukte, nämlich γ-Chlor-valeriansäure-äthylester (20) und γ-Chlorvaleriansäure-buten-3-yl-ester. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen

konnte das gewünschte γ-Chlor-keton (18) nicht erhalten werden, auch nicht über die cadmium- und magnesiumorganischen Verbindungen.

Weg III

Allyl-malonsäure-diäthylester (26) wurde partiell zum Monoäthylester (27) hydrolysiert, der seinerseits über das Säurechlorid (28) zu dem gemischten Äthyl-t-butylester (29) umgesetzt wurde. Dieser wurde in Gegenwart von Magnesiumäthylat mit γ-Chlor-valeriansäure-chlorid (16) acyliert und anschließend unter Isobutylenabspaltung mittels p-Toluolsulfonsäure in den gewünschten 2-Allyl-2-keto-6-chlor-heptansäure-äthylester (31) übergeführt. Die Anlagerung von CCl_4 lieferte den erwarteten 2-(1', 1', 1', 4'-Tetrachlor-n-butyl)-3-keto-6-chlor-heptansäure-äthylester (32). Seine Überführung in Exogonsäure (1) durch Ringschluß und gleichzeitige Decarboxylierung mittels 5proz. NaOH gelang jedoch nicht.

Weg IV

Durch Anlagerung von 63proz. HBr an Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) (hergestellt durch Alkylierung von Cyclohexandion-(1.3) (33) mit Allylbromid (25) und anschließende Säurespaltung mittels NaOH) wurde die 8-Brom-5-keto-nonansäure (36) mit 48,5% Ausb. hergestellt. Ihre α-Bromierung bereitete aber Schwierigkeiten wegen der 5-Ketogruppe des Moleküls.

Bei der Bromierung unter Erhaltung der Ketogruppe konnte der gewünschte 2,4,6,8-Tetrabrom-5-keto-nonansäuremethylester (40) nicht erhalten werden, stattdessen der Tribrom-keto-nonanester (43), der Tetrabrom-5-keto-nonanester (44) und der Pentabrom-5-keto-nonanester. Davon hatte nur die Pentabromverbindung ein α-ständiges Bromatom und gab infolgedessen eine positive Oxeton-reaktion.
Die Bromierung unter Maskierung der Ketogruppe als Äthylenketal lieferte den 4,6,8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester (43) und u.a. sein Äthylenketal (45). Aus dessen Mutterlauge wurde die Vorexogonsäure (42) durch Behandlung mit Silbercarbonat in Aceton isoliert. Ihre Homologisierung

nach Arndt-Eistert lieferte schließlich ein Gemisch, aus dem Exogonsäure-methylester zwar nicht präparativ isoliert, aber durch Rf-Wert und Farb-reaktion als solcher charakterisiert werden konnte.

EXPERIMENTELLER TEIL

ALLGEMEINES

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heiztisch-Mikroskop ermittelt.

IR-Spektren:

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte im Beckman IR-Spektrophotometer Modell IR 8 in Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Schwefelkohlenstoff.

NMR-Spektren:

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte in einem Varian A-60-Gerät mit Deuterochloroform oder Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel. Als Referenz diente Tetramethylsilan.

Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse BEETZ, Kronach/Ofr. und im Mikroanalytischen Laboratorium des Pharmazeutisch-Chemischen Instituts Tübingen durchgeführt.

Molekulargewichte:

Molekulargewichte wurden mit dem Dampfdruck-Osmometer nach Knauer bestimmt.

Gaschromatographie:

Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden im Beckman-Gaschromatographen GC-2 mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor, Perkin-Elmer-Fraktometer 116 und F und M (heute Hewlett-Packard)-Gaschromatographen, Typ 810, mit Flammenionisationsdetektor durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, wurde mit gepackten Säulen aus Kupfer mit einem Durchmesser von 3 oder 6 mm gearbeitet.

Dünnschichtchromatographie:

Neben Fertigplatten (Riedel SIF) 20 x 10 cm wurde mit der DESAGA-Grundausrüstung und Platten der Größe 20 x 20 cm (Sorptionsmittel: Kieselgel G) gearbeitet. Die Laufstrecke betrug 12 cm.

WEG I

Versuche zur Synthese von 2-Hydroxy-2-homoallyl-5-methyl-tetrahydrofuran (5):

1) 4-Brom-buten-(1) (Homoallylbromid) (10):

Prinzip: Allylcyanid (7) wurde mit konz. Salzsäure zur Vinylessigsäure (8) hydrolysiert, diese mit Lithiumaluminiumhydrid in Buten-1-ol-4 (9) übergeführt und mit Phosphortribromid unter Zusatz von Pyridin zum Homoallylbromid (10) umgesetzt.

a) Vinylessigsäure (8):

Zu 67 g (1 Mol) käuflichem Allylcyanid (7) wurden bei 80° unter Rühren 125 ml (1 Mol) konz. Salzsäure innerhalb 1/2 Std. zugetropft. Nachdem das Reaktionsgemisch anschließend noch eine Stunde unter Rückfluß erhitzt worden war, erfolgte zur Lösung des ausgefallenen Ammoniumchlorids Zugabe von Wasser, zugleich eine Trennung in 2 Schichten. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wäßrige dreimal mit je 150 ml Äther ausgeschüttelt. Die abgetrennte Säure wurde zusammen mit den Ätherauszügen über Natrimsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers über eine Kolonne erfolgte fraktionierte Destillation des Rückstandes.

Ausbeute: 60,8 g (70,5% d.Th.)
Sdp.$_{11}$: 69-70°

b) Buten-1-ol-4 (9):

43 g (0,5 Mol) Vinylessigsäure (8), gelöst in 50 ml abs. Äther, wurden in eine eisgekühlte Suspension von 19 g (0,5 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml abs. Äther innerhalb von 2 Std. eingetropft. Anschließend wurde das Reduktionsgemisch 5 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung wurden unter Kühlen tropfenweise 100 ml Wasser zugetropft. Nunmehr wurde die Komplexverbindung mit 2n H_2SO_4 gelöst und die ätherische Schicht abgetrennt. Die H_2O-Phase wurde nach dem Sättigen mit NaCl noch zweimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden mit Natrium-

sulfat getrocknet und anschließend der Äther destilliert. Der Rückstand ergab, unter Normaldruck über eine 40 cm hohe Vigreux-kolonne fraktioniert, ein farbloses Produkt.

Ausbeute: 31 g (86% d.Th.)
$Sdp._{760}$: 110-112°
Laut gc. Analyse enthielt nach zweimaliger Destillation die Substanz noch Spuren von n-Butanol.

c) 4-Brom-buten-(1) (10):

Zu 43,2 g (0,16 Mol) Phosphortribromid wurde unter Rühren ein Gemisch von 28,8 g (0,4 Mol) Buten-1-ol-4 (9) g Pyridin innerhalb von 6 Std. bei 0° zugetropft. Nach weiterem Rühren für 3 Std. bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch unter Normaldruck destilliert. Das Destillat wurde mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über geglühtem Natriumsulfat wurde nochmals destilliert.

Ausbeute: 37,8 g (70% d.Th.)
$Sdp._{760}$: 97-102°

2) Homoallylmagnesiumbromid (4):

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückfluß-kühler mit Calciumchloridrohr wurden 14,4 g (0,6 g Atom) Magnesiumspäne mit 20 ml absol. Äther übergossen und mit etwa 1/20 von insgesamt 13,5 g (0,1 Mol) Homoallylbromid (10) unter Rühren versetzt. Das Anspringen der Reaktion wurde durch Zusatz von einigen Tropfen CCl_4 bewirkt. Das restliche Homoallylbromid, gelöst in 100 ml absol. Äther, wurde unter weiterem Rühren innerhalb von 3 Std. bei 0° zugetropft. Nach Beendigung der Alkylhalogenidzugabe wurde die Mischung weitere 6 Std. bei Zimmertemperatur gerührt.
Die hergestellte Magnesiumverbindung (4) wurde vor der Umsetzung mit dem γ-Valerolacton (3) von unumgesetztem Magnesium abgetrennt.

a) Qualitativer Gilman-Test[21]:

1 ml der Homoallylmagnesiumbromidlösung (4) wurde bei Zimmertemperatur mit 1 ml einer Michler-keton-lösung (1proz. Tetramethyldiaminobenzo-

phenon-Lösung in trockenem Benzol) versetzt. Das Reaktionsprodukt wurde bei 0° durch Zusatz von 1-2 ml Wasser hydrolysiert und mit einigen Tropfen einer 0,2proz. Jod/Eisessig-Lösung versetzt. Die Bildung der charakteristischen grün-blauen Farbe zeigte die Entstehung der gewünschten Grignardverbindung (4) an.

3) Umsetzung von γ-Valerolacton (3) mit der Grignardlösung (4):

Zu 10 g (0,1 Mol) γ-Valerolacton (3), gelöst in 20 ml abs. Äther, wurde unter Rühren die aus 13,5 g (0,1 Mol) Homoallylbromid (10) hergestellte Grignardverbindung (4) innerhalb 2 Std. bei Zimmertemperatur zugetropft (es kam dabei zu lebhaftem Sieden des Äthers). Nach Beendigung des Zutropfens wurde die Mischung 4 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und anschließend über Nacht stehen gelassen.

Die Gringardlösung (4) wurde zuerst durch tropfenweise Zugabe von Wasser, dann durch 50proz. Ammoniumchloridlösung im Eisbad zersetzt. Nach Abtrennen der wäßrigen Phase wurde die Ätherphase mit 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel über eine 30 cm lange Vigreuxkolonne abdestilliert. Der Rückstand wurde fraktioniert.

Fraktion 1: $Sdp._5$ 42- 50°, 0,3 g
Fraktion 2: $Sdp._5$ 51- 68°, 0,6 g
Fraktion 3: $Sdp._5$ 70- 80°, 1,9 g
Fraktion 4: $Sdp._5$ 138-145°, 4,6 g

Bei Gc (25 m Q-Kapillarsäule, 100°, N_2 0,6) zeigten die Fraktionen 1, 2 und 3 die gleiche qualitative Zusammensetzung (5 Peaks). Eine Komponente war γ-Valerolacton (3) (Ausgangssubstanz).

Bei Dc (Kieselgel G/Diisopropyläther) zeigten die gleichen Fraktionen (1, 2 und 3) neben dem γ-Valerolactonfleck nur 2 andere Flecke. Laut den IR-Spektren der 3 Fraktionen lag 2-Hydroxy-2-homoallyl-5-methyl-tetrahydrofuran (5) nicht vor (keine OH-Absorptionsbande).

Fraktion 4:

Die gc Analyse zeigte 10% Verunreinigung. Nach mehrmaliger fraktionierter Destillation konnte die Substanz, die im IR-Spektrum neben den endständigen Doppelbindungsbanden bei 910 und 3090 cm^{-1} noch OH-Absorptionsbanden bei 3610 cm^{-1} (freies OH) und 3350 cm^{-1} (OH ass.) zeigte, rein isoliert werden (Sdp.$_5$ 145°).

$C_9H_{16}O_2$	(156,23)	Ber.:	C 69,19 H 10,32% (Halbacetal)
		Gef.:	C 73,34 H 11,37%
$C_{13}H_{24}O_2$	(212,22)	Ber.:	C 73,56 H 11,39% (Diol)

Mol.-Gew. (osmom. in Chloroform): 209

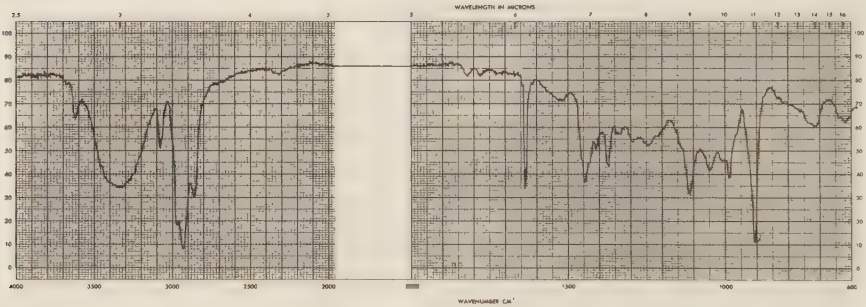


Abb. 37: IR-Spektrum von 2,5-Dihydroxy-5,5-dihomoallylpentan (11) in CCl_4

Eine Wiederholung des Versuches bei 0° unter Verlängerung der Reaktionszeit auf 12 Std. lieferte fast das gleiche Ergebnis. Die Zugabe von γ-Valerolacton (3) zu der Grignardlösung lieferte das erwartete Diol (11) ohne nennenswerte Nebenprodukte.

WEG II

Versuche zur Darstellung von 8-Chlor-5-keto-nonen-(1) (18):

1) Durch Umsetzung von γ-Chlor-valeriansäure-chlorid (16) mit R-Zn-X (17):

a) Homoallylzinkhalogenid (17):

Eine Grignardlösung aus 8,1 g (0,06 Mol) Homoallylbromid (10) und 3,6 g (0,15 g-Atom) Magnesium in 100 ml abs. Äther wurde bei 0° hergestellt. 1 ml dieser Lösung gab mit Michlers Keton einen positiven Gilman-Test[21].

Zu dieser Lösung wurde eine Suspension von 8,16 g (0,06 Mol) Zinkchlorid in 20 ml abs. Äther unter starkem Rühren gegeben. Dabei wurde die Lösung gekühlt, um eine vorzeitige Ausscheidung von R-Zn-X zu verhindern. Das Zinkchlorid wurde vorher geschmolzen, um die letzten Feuchtigkeitsspuren zu entfernen und dann im Exsikkator abgekühlt[76]. Nach dem Zutropfen der Zinkchloridsuspension wurden sofort 200 ml trocknes Toluol unter weiterem Rühren hinzugegeben, wobei die Organozinkverbindung in feinpulvriger Form ausfiel. Der Äther wurde im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 25° unter Vermeidung eines stärkeren Abdestillieren des Toluols entfernt. Die so erhaltene R-Zn-X (17) gab einen negativen Gilman-Test[21].

b) Umsetzung von γ-Chlor-valeriansäure-chlorid (16) mit der Blaise-verbindung (17):

Zu der obigen Organozinkverbindung (17) wurden 7,44 g (0,048 Mol) γ-Chlor-valeriansäure-chlorid (16), gelöst in 20 ml trocknem Toluol, innerhalb von 2 Std. bei -20° unter Rühren gegeben. Das Eintreten der Reaktion, das sich durch die Farbänderung des Gemisches bemerkbar macht, kam erst nach Entfernen des Kältebades zustande.
Nach dem Rühren für weitere 24 Std. bei Zimmertemperatur wurde die Organozinkverbindung durch Zugabe von zuerst Wasser, dann 2proz. Schwefelsäure im Eisbad hydrolysiert. Nach Abtrennen der wäßrigen Phase wurde die Toluolphase mit Hydrogencarbonatlösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Toluols im Vakuum über eine Vigreuxkolonne wurde der Rückstand fraktioniert.

Fraktion 1: Sdp.$_4$ 45-48°, 1,80 g
Fraktion 2: Sdp.$_4$ 80-82°, 2,17 g

Durch Ansäuren der Natriumhydrogencarbonatphase wurden 1,4 g γ-Chlor-valeriansäure (15) gewonnen (unumgesetztes Säurechlorid, das bei der Hydrolyse in die freie Säure überging).

Fraktion 1:

GC (4 m K-Säule, 160°, 20 psi H_2) t_R 9,6 Min. (92%)

Da die Hauptsubstanz dieser Fraktion 8% Verunreinigung zeigte, wurden 100 mg Reinsubstanz durch präparative Gc isoliert. Sie erwies sich als γ-Chlor-valeriansäure-äthylester (20)

$C_7H_{13}OCl$	(148,63)	Ber.:	C 56,49 H 8,81% (Äthylketon)
		Gef.:	C 50,70 H 8,1%
$C_7H_{13}O_2Cl$	(164,63)	Ber.:	C 51,07 H 7,96% (Äthylester)

Fraktion 2:

GC (4 m K-Säule, 160°, 20 psi H_2) t_R 24 Min. (85%)

Auch hier wurden 100 mg Reinsubstanz durch präparative Gc isoliert. Sie erwies sich als γ-Chlor-valeriansäure-homoallylester.

$C_9H_{15}OCl$	(174,67)	Ber.:	C 61,8 H 7,87%
		Gef.:	C 57,3 H 8,00%
$C_9H_{15}O_2Cl$	(190,67)	Ber.:	C 56,69 H 7,87%

Versuch (b) wurde mit folgenden Abänderungen wiederholt:

Die Organozinkverbindung (17) wurde zu dem γ-Chlor-valerylchlorid (16) gegeben, die Mischung für 24 Std. unter Rückfluß erhitzt.
Nach der Aufarbeitung wurden bei der fraktionierten Destillation die gleichen Fraktionen erhalten, nur in anderem Gewichtsverhältnis.

Fraktion 1: Sdp.$_4$ 45-48°, 3,17 g
Fraktion 2: Sdp.$_4$ 80-82°, 2,35 g

Aus der Natriumhydrogencarbonatphase konnte keine γ-Chlorvaleriansäure (15) isoliert werden.

c) γ-Chlor-valeriansäure-äthylester (20):

8 g (0,059 Mol) γ-Chlor-valeriansäure (15) wurden mit 8 g (0,173 Mol) Äthanol, 300 ml CCl_4 und 350 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 10 Std. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die organische Schicht mit Wasser, wäßriger Hydrogencarbonatlösung und wiederum mit Wasser gewaschen. Das Extraktionsmittel wurde abdestilliert und das entstehende Produkt destilliert.

$Sdp._{11}$ 80-81°
Ausbeute: 4,4 g (46% d.Th.)
GC (4 m K-Säule, 160°, 20 psi H_2):
t_R 9,6 Min. (84%), γ-Chlor-valeriansäure-äthylester (20)
t_R 8,2 Min. (16%), β-Chlor-valeriansäure-äthylester (21)

d) γ-Chlor-valeriansäure-homoallylester:

analog (d) aus 4,08 g (0,03 Mol) γ-Chlor-valeriansäure (15) und 6,4 g (0,09 Mol) Buten-1-ol-4 (9)

$Sdp._4$ 94-95°
Ausbeute: 2 g (36% d.Th.)
GC (4 m K-Säule, 160°, 20 psi H_2):
t_R 24 Min. (89%), γ-Chlor-valeriansäure-buten-3-yl-(1)-ester
t_R 20 Min. (11%), β-Chlor-valeriansäure-buten-3-yl-(1)-ester und γ-Chlor-valeriansäure-buten-2-yl-(1)-ester.

2) Durch Umsetzung von γ-Chlor-valeriansäure-chlorid (16) mit Di-homoallyl-cadmium:

Aus 16 g (0,66 g-Atom) Magnesium und 15 g (0,11 Mol) 4-Brom-buten-(1) (10) wurde in 125 ml abs. Äther eine Grignardverbindung hergestellt. Nach Abkühlung mit Eiswasser und Abtrennung von überschüssigem Magnesium wurden innerhalb 2 Min. 10,1 g (0,055 Mol) bei 110° getrocknetes Cadmium-

chlorid zugefügt. Anschließend wurde 1 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt, der Äther abdestilliert und durch Benzol ersetzt.
Zum Cadmiumkomplex wurden innerhalb 10 Min. 13,8 g (0,089 Mol) in der gleichen Menge Benzol gelöstes γ-Chlor-valeriansäure-chlorid (16) ohne Erhitzen zugetropft. Es wurde noch 2 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit eiskalter 10proz. Schwefelsäure zersetzt, dreimal mit je 100 ml Benzol extrahiert, die vereinigten Benzolextrakte mit 5proz. Natriumhydrogencarbonat, Wasser und gesätt. Kochsalzlösung gewaschen und durch eine Schicht von wasserfreiem Natriumsulfat filtriert. Nach dem Abziehen des Benzols im Rotationsverdampfer blieb ein dunkelgefärbter, öliger Rückstand.

Ausbeute: 10,6 g
GC (4 m K-Säule, 160°, 20 psi H_2): t_R 6,5 Min. (7%), t_R 8,1 Min. (9%), t_R 9,6 Min. (35%), t_R 19,4 Min. (23%), t_R 24 Min. (26%).

Die Substanzen mit den Retentionszeiten 9,6 und 24 Min. wurden als die bei der vorigen Keton-synthese mit der zinkorganischen Verbindung isolierten Äthyl- und Homoallylester der γ-Chlor-valeriansäure (15) identifiziert.

Auf eine Charakterisierung der weiteren drei entstandenen Verbindungen wurde verzichtet, da im IR-Spektrum des Rohgemisches keine Keto-carbonylabsorptionsbande bei 1720 cm^{-1} zu sehen war. Auch eine Semicarbazonbildung mit Semicarbazidacetatlösung blieb aus.

3) Durch Umsetzung von γ-Chlor-valeriansäure-chlorid (16) mit R-Mg-X (4) bei -15°

Zu einer Lösung von 4,65 g (0,03 Mol) γ-Chlor-valeriansäure-chlorid (16) in 20 ml abs. Äther wurde eine aus 2,7 g (0,02 Mol) 4-Brom-buten (1) (10) und 2,8 g Magnesiumspäne in 50 ml abs. Äther hergestellte Grignardverbindung (4) langsam unter Rühren bei -15° zugetropft. Das erhaltene Produkt gab mit Semicarbazidacetatlösung keine Fällung.

WEG III

1) Allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (29):

a) Allyl-malonsäure-diäthylester (26):

Allyl-malonsäure-diäthylester (26) wurde aus 150 g (0,937 Mol) Malonsäure-diäthylester (24), Natriumalkoholatlösung (aus 21,7 g (0,94 Mol) Natrium und 218 ml abs. Äthanol) und 117 g (0,97 Mol) Allylbromid (25) nach LINSTEAD und RYDON[39] dargestellt.

Ausbeute: 152,5 g (80% d.Th.)

$Sdp._{10}$ 102-103°; Lit. $Sdp._{20}$ 116-124°

$C_{10}H_{16}O_4$ (200,23) Ber.: C 60,00 H 8,00%
Gef.: C 59,73 H 7,95%

b) Allyl-malonsäure-monoäthylester (27):

Zu einer Lösung von 16,71 g (0,3 Mol) Kaliumhydroxid in 130 ml abs. Äthanol wurden 60 g (0,3 Mol) Allyl-malonsäure-diäthylester (26), in 130 ml 99% Äthanol gelöst, innerhalb einer Std. bei Zimmertemperatur zugetropft. Ein farbloser kristalliner Niederschlag wurde gebildet.

Nach 3 Std. Rühren wurde das Gemisch über Nacht stehengelassen, dann unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und heiß filtriert, um das Mono-kaliumsalz von dem in dem heißen Äthanol unlöslichen Di-kaliumsalz der Allyl-malonsäure zu befreien.
Das Monokaliumsalz, das beim Abkühlen des Filtrates zum Teil fest wurde und nach Entfernung des Alkohols völlig erstarrte, wurde zur Befreiung von unumgesetztem Allyl-malonsäure-diäthylester mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 53,04 g (84% d.Th.)

Zu der eisgekühlten Lösung des Monokaliumsalzes (53 g= 0,252 Mol) in 25 ml Wasser wurden langsam unter Rühren 25 ml konz. Salzsäure getropft. Der entstandene Allyl-malonsäure-monoäthylester (29) wurde durch mehrmaliges Ausschütteln mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit

Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand bei 2 Torr und Zimmertemperatur 3 Std. lang über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 40,6 g (91% d.Th.)

IR-Spektrum (CS_2): 910 und 3090 cm^{-1} (endständige Vinyldoppelbindung; 1730 cm^{-1} (CO-Val., Carbonsäure)

c) Allyl-malonsäure-monoäthylester-chlorid (28):

40 g Allyl-malonsäure-monoäthylester (27) (0,233 Mol) in 120 ml trocknem Benzol gelöst, wurden mit 41,7 g Thionylchlorid (3,44 Mol) versetzt. Das Gemisch wurde unter Rückfluß 36 Std. auf 60-70° und 12 Std. auf 100° erhitzt. Das Benzol und der überschüssige Thionylchlorid wurden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand destilliert.

Ausbeute: 37 g (83% d.Th.)

$Sdp._{13}$ 85-95°

IR-Spektrum (CS_2): 910, 1640 und 3090 cm^{-1} (endständige Vinyldoppelbindung); 1750 cm^{-1} (CO-Val. im Carbonsäureester); 1800 cm^{-1} (CO-Val. im Carbonsäurechlorid).

d) Allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (29):

Eine Mischung aus 15,5 g (0,21 Mol) t-Butanol (über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet), 25,4 g Dimethylanilin (über Kaliumhydroxid getrocknet) und 40 ml absol. Äther wurde unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Zur Lösung wurden 39,1 g (0,205 Mol) Allyl-malonsäure-monoäthylesterchlorid (28), in 20 ml Äther gelöst, langsam getropft. Am Ende der Zugabe entstand plötzlich unter mächtigem Sieden ein kristalliner Niederschlag von Dimethyl-anilinhydrochlorid. Nach Abklingen der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch weitere 3 Std. unter Rühren zum Sieden erhitzt und anschließend über Nacht stehen gelassen. Zum Lösen des Dimethyl-anilin-hydrochlorids wurden 30 ml Wasser dazugegeben. Die Ätherphase wurde abgetrennt und die Wasserphase mehrmals mit kleinen Portionen Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden zweimal mit 10% H_2SO_4 geschüttelt, mit

gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert und der Rückstand über eine 10 cm-Vigreux-Kolonne fraktioniert.

Ausbeute: 39,2 g (83,5% d.Th.)

Sdp.$_{16}$ 118-120°

$C_{12}H_{20}O_4$ (228,29) Ber.: C 63,16 H 8,77%
Gef.: C 62,85 H 8,81%

Mol.-Gew. (Osmom. in Chloroform): 226

2) γ-Chlor-valeryl-allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (30)

a) Magnesiumäthylat:

Das Magnesiumäthylat wurde aus 10 g Magnesium, 100 ml absol. Äthanol und 20 ml trockenem Benzol nach MEERWEIN und SCHMIDT[77] dargestellt. Anstelle von $HgCl_2$/Jod wurde CCl_4 zum Anstoßen der Reaktion verwendet.

Das gewonnene kristalline Magnesiumäthylat verliert Kristallalkohol, erst beim Trocknen im Vakuum und zerfällt zu einem farblosen, amorphen, in Alkohol nahezu unlöslichen Pulver.

Ausbeute: 45,1 g (95% d.Th.)

$C_4H_{10}O_2Mg$ (114,43) Ber.: C 41,96 H 8,82%
Gef.: C 41,82 H 8,80%

b) γ-Chlor-valeryl-allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (30)

Zu einer Suspension von 17,1 g (0,15 Mol) Magnesiumäthylat in 120 ml absol. Äther wurden unter Rühren 34,2 g (0,15 Mol) Allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (29) langsam zugetropft. Das Gemisch wurde unter Rückfluß 1 Std. gekocht, bis das feste Magnesiumäthylat in Lösung ging. Zu der heißen Lösung der magnesiumorganischen Verbindung wurden 25,5 g (0,165 Mol) γ-Chlor-valerylchlorid (16), gelöst in 100 ml absol. Äther, langsam zugetropft. Das Gemisch wurde 1 Std. unter Rühren und Rückfluß gekocht und anschließend 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 100 ml kaltem Wasser wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert und dann mit Äther ausgezogen. Die Ätherphase wurde abgetrennt und die

wäßrige Phase mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden mit Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde über eine 10 cm lange Virgreuxkolonne abdestilliert, der Rückstand einer fraktionierten Destillation unterworfen.

Fraktion 1: $Sdp._{13}$ 84- 85° (25,0 g)
Fraktion 2: $Sdp._{13}$ 114-116° (10,0 g)
Fraktion 3: $Sdp._{1}$ 155-158° (6,2 g)

Mit Hilfe der gc Analyse (6 m K-Säule, 120°, Strömungsgeschwindigkeit 2,8) wurde

a) Fraktion 1 als γ-Chlor-valeriansäure-äthylester (20)
b) Fraktion 2 als Allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (29) (Ausgangssubstanz)

identifiziert.

Fraktion 3, eine gelbgefärbte, ölige Flüssigkeit, wurde als der gewünschte γ-Chlor-valeryl-allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (30) identifiziert (Ausb. 11,9%):

$C_{17}H_{27}O_5Cl$ (346,85) Ber.: C 58,88 H 7,84 Cl 10,22%
Gef.: C 58,56 H 7,78 Cl 9,94%

(Spektrale Daten im Textteil)

c) Wiederholung von (b) unter Änderung der Umsetzungsbedingungen:

Eine Lösung von 45,6 g (0,02 Mol) Allyl-malonsäure-äthyl-t-butylester (29) in 50 ml absol. Äther wurde unter Rühren zu einer Suspension von 22,8 g (0,2 Mol) Magnesiumäthylat in 150 ml absol. Äther langsam zugetropft und 8 Std. unter Rückfluß gekocht. Unter guter Kühlung mit Eiswasser wurden 34,0 g (0,22 Mol) γ-Chlorvalerylchlorid (16) in 100 ml absol. Äther gelöst, unter Rühren innerhalb 2 Std. zugetropft. Das Gemisch wurde noch 2 Std. unter Kühlung gerührt und dann über Nacht stehen gelassen.
Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (b). Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand fraktioniert destilliert. Es wurden isoliert:

a) γ-Chlor-valeriansäure-äthylester (20) (15,2 g)

b) Allyl-malonsäure-äthyl-t-butyl-ester (29) (9,8 g)

c) Allyl-γ-chlor-valeryl-malonsäure-äthyl-t-butylester (30) (38,5 g)

Ausbeute an (30): 38,5 g (55,5% d.Th.)

3) 2-Allyl-3-keto-6-chlor-heptansäure-äthylester (31):

34,68 g (0,1 Mol) Allyl-γ-chlor-valeryl-malonsäure-äthyl-t-butylester (30), gelöst in 150 ml Benzol, wurden mit 0,9 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Mischung wurde 8 Std. am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht und dann über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Einengen wurde mit Äther extrahiert und der Extrakt mit verd. Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand fraktioniert.

Fraktion 1: $Sdp._1$ 70-110° (2,0 g)
Fraktion 2: $Sdp._1$ 110-112° (21,2 g) = 85,9% d.Th.

Die Fraktion 2, eine farblose Flüssigkeit ergab

$C_{12}H_{19}O_3Cl$ (246,73) Ber.: C 58,44 H 7,92 Cl 14,36%
Gef.: C 59,16 H 7,87 Cl 14,27%

Spektrale Daten s. Textteil.

4) 2-(1′, 1′, 1′, 4′-Tetrachlor-n-butyl)-3-keto-6-chlor-heptansäure-äthylester (32):

Ein Gemisch von 2 g (0,008 Mol) 2-Allyl-3-keto-6-chlor-heptansäure-äthylester (31), 6,15 g (0,04 Mol) Tetrachlorkohlenstoff und 120 mg Dibenzoylperoxid wurde unter Rückfluß gekocht, bis die Doppelbindungs-Probe mit Brom negativ verlief (49 Std.). Nach dem Abdestillieren des überschüssigen CCl_4 blieb eine gelbe Flüssigkeit, die den fruchtartigen Geruch der Ausgangssubstanz (31) nicht mehr besaß.

Ausbeute an Rohprodukt: 2,8 g (87,5% d.Th.)

DC (Kieselgel G/Chloroform): Rf 0,70 (Hauptmenge); Rf 0,58; Rf 0,42; Rf 0,21

1 g des Rohproduktes wurde sc getrennt.

Säule 50 x 1,5 cm, Kieselgel "für die Säulenchromatographie unter 0,08 mm (feiner als 200 mesh" (Merck) Chloroform

100 ml Vorlauf, dann 17 Fraktionen zu 5 ml. Aus den Fraktionen 6 - 11 wurden 0,4 g 2-(1', 1', 1', 4'- Tetrachlor-n-butyl)-3-keto-6-chlor-heptansäureäthylester (32) in ca. 90% Reinheit (laut dc Untersuchung) isoliert.

$C_{13}H_{19}O_3Cl_5$ (400,55) Ber.: C 38,9 H 4,74 Cl 44,5%
Gef.: C 40,64 H 4,47 Cl 42,9%

IR-Spektrum (CS_2): 600 cm^{-1} (C-Cl-Valenzschwingung);
1720 cm^{-1} (CO-Val., Ketocarbonyl);
1750 cm^{-1} (CO-Val., Estercarbonyl)

NMR-Spektrum (CCl_4): Methinprotonen: τ = 5,82 (2H); Äthylestergruppierung: τ = 5,82 (2H) und τ = 8,71 (3H); Methylengruppen: τ = 6,67 - τ = 8,33 (8H); CH_3-Gruppe: τ = 8,5 (3H).

5) Versuch zur Darstellung der Exogonsäure (1) durch Umsetzung von 2-(1', 1', 1', 4'-Tetrachlor-n-butyl)-3-keto-6-chlor-heptansäureäthylester (32) mit 5proz. NaOH:

1 g Roh-(32) wurde mit 20 ml 5proz. wäßriger Natronlauge versetzt. Die Mischung wurde zuerst 4 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und anschließend 10 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mehrfach mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit H_2O gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Abdestillieren eines Teils des Äthers wurde das erhaltene Produkt bis zur anhaltenden Gelbfärbung mit Diazomethanlösung versetzt und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer hinterblieb ein gelb gefärbtes öliges Produkt (213 mg).
Exogonsäure-methylester war laut Gc nicht enthalten.

WEG IV

Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35)

a) 2-Allyl-cyclohexandion-(1, 3) (34)

Aus 259, 2 g (2, 32 Mol) Cyclohexandion-(1.3) (33), 129, 6 g (2, 32 Mol) KOH, gelöst in 520 ml Wasser und 238 g (1, 96 Mol) Allylbromid (25) wurden nach der modifizierten Vorschrift von ROSENMUND und BACH[47] 200 g (67, 11% d. Th. Rohsubstanz erhalten, nach Umkristallisieren aus Essigester blieben 128 g (42, 9% d. Th.).

Schmp. 126°

$C_9H_{12}O_2$ (152, 2) Ber.: C 71, 01 H 7, 95%
Gef.: C 71, 13 H 8, 04%

b) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35)

Aus 80, 8 g (0, 58 Mol) 2-Allyl-cyclohexandion-(1.3) (34) und 90, 2 g (2, 3 Mol) NaOH, gelöst in 830 ml Wasser, wurden nach STETTER und DIERICHS[46] 78 g (79, 1% d. Th.) erhalten.

Schmp. 27-28° (Lit. 28°)

$C_9H_{14}O_3$ (170, 2) Ber.: C 63, 66 H 8, 25%
Gef.: C 63, 41 H 8, 23%

IR-Spektrum (CS_2): 910, 1640 und 3090 cm^{-1} (Vinyl-Doppelbindung);
1720 cm^{-1} (CO-Val., Carbonsäure).

Versuche zur Darstellung von 8-Chlor-5-keto-nonansäure (36a)

1) durch Anlagerung von gasförmigem HCl an Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35)

a) in Äther:

Chlorwasserstoff, über $CaCl_2$ und konz. H_2SO_4 getrocknet, wurde bei Zimmertemperatur in eine Lösung von 5, 1 g (0, 03 Mol) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) in 100 ml absol. Äther 24 Std. lang eingeleitet. Der Äther wurde im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand im Exsikkator über KOH getrocknet.

Ausbeute: 4,9 g

DC (Kieselgel G, Fließm.: Isopropyläther/Ameisensäure/H_2O (90:7:3); Rf 0,82 (Ausgangssubstanz).

Der Versuch wurde wiederholt unter Zusatz von 0,1 g wasserfreiem $FeCl_3$, verlief aber ohne Änderung.

b) in Toluol:

Chlorwasserstoff wurde bei Zimmertemperatur in eine Lösung von 3,4 g (0,02 Mol) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) in 50 ml trockenem Toluol 24 Std. lang eingeleitet. Nach dem Abdestillieren des Toluols im Vakuum wurde der Rückstand im Exsikkator über KOH evakuiert.

Ausbeute: 3,1 g

DC (Kieselgel G, Fließm.: Isopropyläther/Ameisensäure/H_2O 90:7:3); Rf 0,82 (Ausgangssubst.), Rf 0,88 (HCl-Additionsprodukt) im Mengenverhältnis ca. 9:1.

Bei der Wiederholung des Versuches unter Anwendung von 70 mg wasserfreiem $FeCl_3$ hat sich das Mengeverhältnis von ca. 9:1 kaum verändert.

Kristallisationsversuche mit dem zähflüssigen Rückstand aus verschiedenen Lösungsmitteln (Methanol, Petroläther und Benzol) bei niedrigen Temperaturen mißlangen. Bei der Destillation konnte ein Produkt mit Sdp.$_{12}$ 70° isoliert werden, das jedoch kein OH enthielt. Der größte Teil des Rohgemisches verharzte im Destillationskolben.

c) In Eisessig

In eine Lösung von 1,7 g (0,01 Mol) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) in 20 ml Eisessig wurde 12 Std. lang trockner Chlorwasserstoff bei -15° eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur eine Woche verschlossen stehen gelassen; die Prüfung auf Doppelbindungen mit Brom/CCl_4 fiel immer noch positiv aus. Die Lösung wurde erneut in der Kälte mit Chlorwasserstoff gesättigt und das Gemisch weitere 3 Tage stehen gelassen. Das dunkelbraune Produkt wurde mit H_2O versetzt und mit Äther extrahiert, die Ätherphase mehrmals mit H_2O gewaschen und über Natrium-

sulfat getrocknet. (Ausbeute: 180 mg entspr. 8,7%.) Die Säure wurde mit einer gesättigten $NaHCO_3$-Lösung über ihr Natriumsalz und nach Freisetzen nochmals über Aktivkohle gereinigt. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb eine hellbraune Flüssigkeit. (Ausbeute: 40 mg = 1,93% d.Th.)

DC (Kieselgel G, Fließm.: Isopropyläther/Ameisensäure/H_2O 90 : 7 : 3); Rf 0,88 (8-Chlor-5-keto-nonansäure (36a))

$C_9H_{15}O_3Cl$ (206,5) Ber.: C 52,3 H 7,26 Cl 17,19
Gef.: C 51,8 H 7,18 Cl 17,43

IR-Spektrum (CS_2): 1720 cm^{-1} (CO-Val., freie Carboxylgruppe)

Der analoge Versuch mit $FeCl_3$ bedingte auch hier kaum eine Steigerung der Ausbeute.

2) durch Anlagerung von konz. Salzsäure an die Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35)

3,4 g (0,02 Mol) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) wurden analog E.SCHJANBERG[+)] mit 6 g konz. Salzsäure (3fach) versetzt und bei Zimmertemperatur gerührt. Nach 24 Std. war keine Umsetzung durch DC feststellbar. Erst beim 24stdg. Erhitzen des Reaktionsgemisches unter Rühren bei 80° erhielten wir ein Produkt, das im IR-Spektrum noch eine endständige Vinyl-Doppelbindungsbande bei 900 cm^{-1} zeigte und mit Brom/CCl_4 positiv reagierte. Die DC zeigte ein Gemisch von

1) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) zu ungefähr 80% (Rf 0,82)
2) 8-Chlor-5-keto-nonansäure (36a) zu ungefähr 20% (Rf 0,88)

Die beiden Verbindungen ließen sich durch fraktionierte Kristallisation nicht trennen, und die Destillation führte zur Zersetzung.

+) E. SCHJANBERG[50] erwähnt im Rahmen seiner Untersuchung über die Addition von Chlorwasserstoff an Pentensäuren unter verschiedenen Bedingungen, daß gute Ausbeuten durch Anlagerung in wäßrigem Milieu zu erzielen sind.

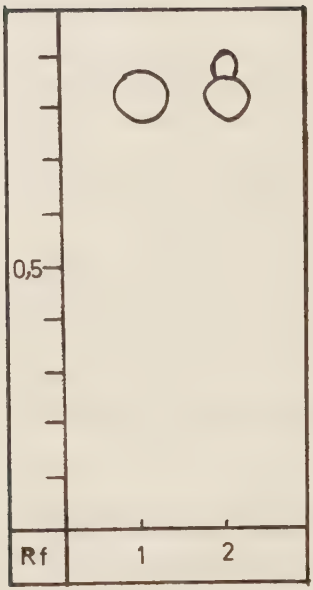


Abb. 38:

Schematisches DC von Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) und dem Reaktionsgemisch aus (35) und konz. Salzsäure auf Kieselgel G.
Fließmittel: Isopropyläther/H-COOH/H_2O 90 : 7 : 3

1 = Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35)
2 = Reaktionsgemisch aus (35) und konz. HCl

8-Brom-5-keto-nonansäure (36):

1) durch Anlagerung von gasförmigem Bromwasserstoff an Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) in Äther

Bromwasserstoff, hergestellt aus Brom und Tetralin nach D.R. DUNCAN[78], wurde 2 Std. lang bei 0° in eine Lösung von 1,7 g (0,01 Mol) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) und 30 mg Diphenylamin in 20 ml absol. Äther eingeleitet. Nach einer halben Stunde fiel ein dicker gelber Niederschlag, der aber im Laufe der Reaktion wieder in Lösung ging. Der Reaktionskolben wurde verschlossen 2 Tage lang bei 0° aufbewahrt. Das Lösungsmittel und der Bromwasserstoffüberschuß wurden unter gelindem Erwärmen im Vakuum der Wasserstrahlpumpe entfernt (heftige Gasentwicklung wurde nach dem Abziehen des Äthers beobachtet). Der Rückstand wurde zur Befreiung von Diphenylaminhydrobromid wieder in 100 ml Äther gelöst und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Abziehen des Äthers im Rotationsverdampfer blieb eine dunkel gefärbte

bromhaltige Flüssigkeit (600 mg), die jedoch nicht als 8-Brom-5-keto-nonansäure identifiziert werden konnte.
Die Reaktion wurde unter Einleitung von Stickstoff durchgeführt. Der Stickstoff wurde vorher durch eine Lösung von 22,5 g Hydrochinon in 150 ml 50proz. Natriumhydroxid geleitet und mit konz. Schwefelsäure getrocknet.

2) durch Anlagerung von 63proz. Bromwasserstoffsäure an Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) in Eisessig

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 51 g (0,3 Mol) Δ^8-Nonenon-(5)-Säure-(1) (35) und 1,22 g (0,007 Mol) Diphenylamin in 150 ml Eisessig gelöst. Zu dieser Lösung wurden 117 g (0,9 Mol) 63proz. Bromwasserstoffsäure tropfenweise unter ständigem Rühren bei 0^o innerhalb von 2 Stunden getropft. Anschließend wurde das Gemisch 2 Tage bei 0^o gerührt, 3 Tage bei 0^o stehengelassen und dann wieder 2 Tage bei Zimmertemperatur gerührt.
Das zähbraune Produkt wurde mit 500 ml Wasser versetzt und dreimal mit Äther ausgezogen. Die Ätherphase, worin die hydrobromierte Säure enthalten ist, wurde zur Befreiung von Eisessig und überschüssigem Bromwasserstoff mehrmals mit kaltem Wasser bis zur schwach sauren Reaktion gewaschen.

Eine kleine Probe wurde für eine dc Untersuchung entnommen.

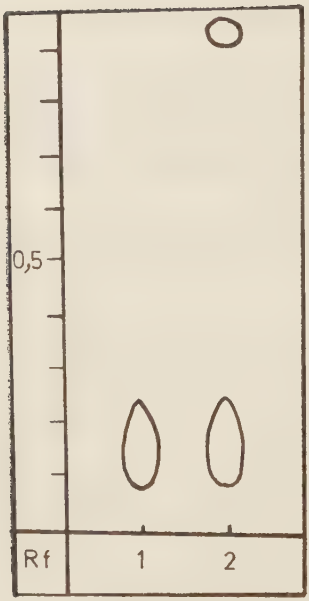


Abb. 39:

Schematisches DC der Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) und des Reaktionsgemisches aus (35) und 63proz. Bromwasserstoffsäure auf Kieselgel G mit $CHCl_3$/Cyclohexan/Pyridin (60 : 20 : 5)

Sichtbarmachung: Die Platten wurden mit Fluorescein (0,5% in Äthanol) besprüht, 5 Min. bei 90° getrocknet und in eine Chlorkammer 5 - 10 Sekunden lang eingetaucht.

1 = Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) (gelber Fleck, Rf 0,16)
2 = 8-Brom-5-keto-nonansäure (36) (roter Fleck, Rf 0,16); Diphenylamin (grüner Fleck, Rf 0,96).

Zur Befreiung der hydrobromierten Säure vom restlichen Diphenylamin wurde die Ätherphase mit 500 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und kräftig geschüttelt. Die $NaHCO_3$-Phase wurde dreimal mit Äther gewaschen. Die vereinigten Ätherauszüge (Diphenylaminphase) wurden verworfen.

Die $NaHCO_3$-Phase wurde in der Kälte mit verd. HCl angesäuert und viermal mit je 200 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Wasser bis zur Chloridfreiheit gewaschen und über geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde im Rotationsverdampfer bei Zimmertemperatur abgezogen (bei der Destillation des Äthers färbte sich das Produkt dunkler); der Rückstand wurde über $CaCl_2$/Hartparaffin im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 36,5 g (48,5% d. Th.)

Die dunkelgefärbte ölige Flüssigkeit wurde zur Entfernung der letzten Essigsäurereste in 500 ml Äther gelöst und dreimal mit je 200 ml Wasser, dem 100 mg $NaHCO_3$ zugesetzt waren, gewaschen. Die Säure wurde noch-

mals, wie oben beschrieben, mittels $NaHCO_3$ über ihr Natrium-Salz gereinigt, dann in ätherischer Lösung mit 5 g Aktivkohle 24 Std. gerührt. Nach zweimaliger Filtration und Abziehen des Äthers im Rotationsverdampfer blieb eine hellgelb gefärbte Flüssigkeit, die bei -20° erstarrte. Der ausgefallene Rückstand wurde fünfmal aus Äther/Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute: 24,6 g (33% d.Th.)

Schmp: 47-48° (weißgelbe Nadeln, die bei Zimmertemperatur nicht haltbar sind)

$C_9H_{15}O_3Br$ (251,1) Ber.: C 43,07 H 5,96 Br 31,87
Gef.: C 43,48 H 5,95 Br 31,59

Mol.-Gew. (osmom. in Chloroform): 250

IR-Spektrum (CS_2): 3000 cm^{-1} bis 2500 cm^{-1} (OH-Val.); 1725 cm^{-1} (CO-Val., Carbonsäure)

Untersuchung der Abhängigkeit der Anlagerung von der Menge der zugesetzten 63proz. Bromwasserstoffsäure, der Reaktionszeit und dem Einfluß des Katalysators

Untersuchungsmethodik: Jeweils 2 - 5 ml Untersuchungslösung wurden mit einer Pipette in verschiedenen Zeitabständen entnommen, mit 20 - 50 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Äther ausgezogen. Nach dem Abziehen des Äthers im Rotationsverdampfer wurden die Proben mit 4 - 10 ml 3 N-Natronlauge 15 Minuten lang bis zum schwachen Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten und Ansäuren mit 6 N-Salpetersäure wurde der Bromidgehalt durch eine Volhard-Titration ermittelt.

Ansatz 1: 1 g Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35), 0,765 g 63proz. HBr-Säure und 40 mg Diphenylamin wurden in Eisessig zu 25 ml gelöst und bei 0° gehalten.

Zeit	Entnommen (ml)	Br ber. (mg)	Verbrauch 0,01 n $AgNO_3$ (ml)	Br gef. (mg)	% d. Th.
4 Std.	2	37,6	1,60	1,278	3,4
12 "	2	37,6	2,79	2,218	5,9
24 "	5	94,0	14,71	11,750	12,5
2 Tage	2	37,6	8,00	6,392	17,0
3 "	3	56,4	15,53	12,408	22,0
4 "	2	37,6	11,76	9,400	25,0
5 "	2	37,6	12,90	10,307	27,5
6 "	5	94,0	32,90	26,320	28,0
7 "	2	37,6	13,30	10,626	28,26

Ansatz 2: 1 g Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35), 1,53 g 63proz. HBr-Säure und 40 mg Diphenylamin wurden in Eisessig zu 25 ml gelöst und bei 0° gehalten.

Zeit	Entnommen (ml)	Br ber. (mg)	Verbrauch 0,01 n $AgNO_3$ (ml)	Br gef. (mg)	% d. Th.
4 Std.	2	37,6	1,60	1,278	3,4
12 "	2	37,6	2,92	2,331	6,2
24 "	5	94,0	19,42	15,510	16,5
2 Tage	2	37,6	9,42	7,520	20,0
3 "	3	56,4	20,47	16,356	29,0
4 "	2	37,6	15,06	12,030	32,0
5 "	2	37,6	15,75	12,590	33,5
6 "	5	94,0	3,99	31,960	34,0
7 "	2	37,6	16,00	12,780	34,0

Ansatz 3: 1 g Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35), 2,295 g 63proz. HBr-Säure mit 40 mg Diphenylamin wurden in Eisessig zu 25 ml gelöst und bei 0° gehalten.

Zeit	Entnommen (ml)	Br ber. (mg)	Verbrauch 0,01 n $AgNO_3$ (ml)	Br gef. (mg)	% d. Th.
4 Std.	2	37,6	1,70	1,350	3,6
12 "	2	37,6	3,20	2,556	6,8
24 "	5	94,0	21,12	16,870	17,95
2 Tage	2	37,6	12,9	10,307	27,5
3 "	3	56,4	28,92	23,124	41,0
4 "	2	37,6	22,58	18,040	48,0
5 "	2	37,6	23,45	18,750	49,9
6 "	5	94,0	6,30	59,330	53,0
7 "	2	37,6	25,3	20,247	53,9

Ansatz 4: 1 g Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35), 2,295 g 63proz. HBr-Säure, 40 mg Diphenylamin und 50 mg Zinkbromid wurden in Eisessig zu 25 ml gelöst und bei 0° gehalten.

Zeit	Entnommen (ml)	Br ber. (mg)	Verbrauch 0,01 n $AgNO_3$ (ml)	Br gef. (mg)	% d. Th.
4 Std.	2	37,6	1,70	1,350	3,6
12 "	2	37,6	3,00	2,397	6,37
24 "	5	94,0	20,14	16,092	17,1
2 Tage	2	36,7	11,76	9,400	25,0
3 "	3	56,4	23,70	18,892	33,5
4 "	2	37,6	18,10	14,462	38,4
5 "	2	37,6	18,90	15,101	40,0
6 "	5	94,0	4,80	38,351	40,7
7 "	2	37,6	19,50	15,580	41,4

Darstellung von 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester (37) durch Anlagerung von 63proz. Bromwasserstoffsäure an Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1)-methylester:

a) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1)-methylester

8,5 g (0,05 Mol) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) in 100 ml Äther wurden bei 10° unter Rühren mit einer 0,5 molaren Diazomethanlösung bis zur leichten Gelbfärbung versetzt, 1 Std. gerührt und 48 Std. bei Raumtemperatur belassen. Das Lösungsmittel wurde über eine Vigreuxkolonne abdestilliert.

$Sdp._4$ 113°
Ausbeute: 8,83 g (96% d.Th.)

$C_{10}H_{16}O_3$ (184,2) Ber.: C 65,52 H 8,75%
Gef.: C 65,31 H 8,85%

Der Methylester war gaschromatographisch rein (4 m K-Säule, 190°, 40 psi H_2; Retentionszeit 10,5 Min.).

IR-Spektrum (CS_2): 900, 1640 und 3090 cm^{-1} (endständige Doppelbindung); 1170 cm^{-1} (Methylester) 1720 und 1740 cm^{-1} (Ketoester).

b) 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester (37):

Einer Lösung von 5,52 g (0,03 Mol) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1)-methylester und 0,2 g Diphenylamin in 20 ml Eisessig wurden bei 0° unter Rühren 11,7 g (0,09 Mol) 63proz. Bromwasserstoffsäure langsam zugetropft. Die Mischung wurde 4 Std. bei 0° gerührt und eine Woche bei 4° stehen gelassen.

Das braune, ölige, bromhaltige Produkt wurde mit 200 ml Wasser versetzt und dreimal mit Äther ausgezogen. Die äther. Lösung wurde mit Wasser bis zur Bromidfreiheit gewaschen und über geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers im Rotationsverdampfer bei Zimmertemperatur hinterblieb ein Öl, das bei -20° erstarrte. Es wurde dreimal aus Äther/Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute: 2,4 g, Schmp. 48°

DC (Kieselgel G, Fließm.: Chloroform/Cyclohexan/Pyridin (60:20:5)); Rf 0,16 (identisch mit 8-Brom-5-keto-nonansäure (36)).

IR-Spektrum (CS_2): 1720 cm^{-1} (CO-Val., freie Carboxylgruppe).

1 g dieser Substanz wurde in Äther gelöst und mit einer 0,5 mol. Diazomethanlösung bis zur anhaltenden Gelbfärbung versetzt. Nach dem Abziehen des Äthers im Vakuum blieb eine hellgelbe Flüssigkeit.
Rf 0,91
IR-Spektrum (CS_2): 1720 cm^{-1} (Ketocarbonyl); 1740 cm^{-1} (CO-Val., Ester).

8-Brom-5-keto-nonansäureäthylester durch Anlagerung von Bromwasserstoff an Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1)-äthylester in Hexan.

a) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1)-äthylester:

2,5 g (0,0147 Mol) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1) (35) wurden mit 2 g Äthanol, 50 ml CCl_4 und 75 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 10 Std. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die organische Schicht mit Wasser, wäßrigen Bicarbonatlösung und wiederum mit Wasser gewaschen. Das Extraktionsmittel wurde abdestilliert und das entstandene Produkt destilliert.

$Sdp._2$ 114°
Ausbeute: 1,8 g (62% d.Th.)

$C_{11}H_{18}O_3$ (198,26) Ber.: C 66,64 H 9,15%
Gef.: C 66,58 H 9,13%

Der Äthylester war gc rein (4 m K-Säule, 190°, 40 psi H_2; Retentionszeit 11,5 Min.)

IR-Spektrum (CS_2): 910, 1640 und 3090 cm^{-1} (Vinyldoppelbindung); 1720 cm^{-1} (CO-Val., Ketocarbonyl); 1740 cm^{-1} (CO-Val., Estercarbonyl); 1018, 1038 und 1162 cm^{-1} (Äthylester).

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): Methingruppe: τ = 4, 17 (1H); entständige Methylengruppe: τ = 4, 98 (2H); Methylengruppen der Kette: τ = 7, 24 - 8, 2 (10H); Methylengruppe der Äthylestergruppierung: τ = 5, 88 (2H); CH_3-Gruppe des Äthylesters: τ = 8, 76 (3H).

b) 8-Brom-5-keto-nonansäure-äthylester:

Eine Lösung von 3, 96 g (0, 02 Mol) Δ^8-Nonenon-(5)-säure-(1)-äthylester und 120 mg Diphenylamin in 100 ml Hexan wurde mit der berechneten Menge Bromwasserstoff nach MICHAEL, HOWARD und MASON[60] versetzt. Nach 2 Tagen bei 0° wurde das ausgefallene Diphenylaminhydrobromid abgetrennt, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand im Exsikkator über KOH bei 15 Torr evakuiert.

Das erhaltene Produkt entfärbte sofort Brom/CCl_4-Lösung, zeigte aber mit $AgNO_3$ eine starke Fällung und im IR-Spektrum eine verminderte Absorption der Vinyldoppelbindung. Versuche zur fraktionierten Kristallisation mißlangen.

Ausbeute an Rohprodukt: 4, 3 g

2 g des erhaltenen Produktes wurden destilliert

Fraktion 1: Sdp.$_2$ 114° (1, 0 g) = Ausgangssubstanz

Fraktion 2: Sdp.$_2$ 148-154° (0, 2 g); gelbe Flüssigkeit, die am Ende der Destillation dunkelbraun wurde (IR-Spektrum: keine Vinyldoppelbindungsbanden).

Der Rest der Substanz verharzte im Destillationskolben.

Laut NMR-Analyse besteht das Produkt aus 50% Ausgangssubstanz und 50% 8-Brom-5-keto-nonansäure-äthylester.

Versuche zur Darstellung von 2, 4, 6, 8-Tetrabrom-5-keto-nonansäure bzw. -methylester (40):

1) Durch Bromierung von 8-Brom-5-keto-nonansäure (36) mit Brom und rotem Phosphor

Zu einer innigen Mischung von 2, 51 g (0, 01 Mol) 8-Brom-5-keto-nonansäure (36) und 412 mg (0, 0133 g-Atom) rotem Phosphor wurden unter Rühren 5, 76 g (0, 036 Mol) Brom bei 0° aus einer Kapillare innerhalb von 2 Std. langsam getropft. Die Mischung wurde 1 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und dann etwa 3 Std. lang auf dem Wasserbad erhitzt bis alles Brom reagiert hatte.

Zur Zersetzung des Säurebromides wurden 20 ml Wasser tropfenweise zu der mit Eis gekühlten Reaktionsmischung im Laufe von 30 Min. so zugesetzt, daß die Temperatur 50° nicht überschritt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit weiteren 80 ml Wasser versetzt und dann dreimal mit Äther ausgezogen. Die Ätherphase wurde vom unlöslichen Rückstand abfiltriert, mit $NaHSO_3$-Lösung zur Entfernung des Bromüberschusses behandelt, mit $NaHCO_3$ und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde der Äther im Rotationsverdampfer abgezogen. Es resultierten 550 mg eines dunkelbraunen Öls. Das Öl wurde wieder in 50 ml Äther gelöst und mit CH_2N_2 bis zur anhaltenden Gelbfärbung versetzt.

Im DC (KF, Fließm.: Chloroform/Cyclohexan (9 : 1)) wurden etwa 6 Substanzflecke mit z. T. intensiver Fluoreszenz beobachtet. Auf die Trennung wurde wegen der geringen Ausbeute verzichtet.

IR-Spektrum (CS_2): 1720 cm^{-1} (CO-Val., Ketocarbonyl); 1740 cm^{-1} (CO-Val., Estercarbonyl); 1640 cm^{-1} (Doppelbindung)

2) Durch Bromierung von 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester (37) mit Brom in CCl_4

In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler wurden 2, 65 g (0, 01 Mol) 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester (37) in 50 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Unter ständigem Rühren wurde eine Lösung von 5, 76 g (0, 036 Mol) Brom in 50 ml CCl_4 bei Raumtempera-

tur zugetropft. Das entstandende HBr wurde in eine mit Natronlauge gefüllte Waschflasche eingeleitet. Nach Beendigung der Bromzugabe wurde die Mischung noch 8 Std. unter Rühren und Rückfluß gekocht.
Das Gemisch wurde mit 500 ml Äther versetzt und mit $NaHSO_3$, $NaHCO_3$ und Wasser gewaschen.
Nach dem Trocknen über geglühtem Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittel im Rotationsverdampfer blieb ein bräunliches Öl, das bei längerem Stehen dunkler wurde.

Ausbeute: 4,1 g

DC: Hauptsubstanz bei Rf 0,49 (KF, Fließm.: Chloroform/Cyclohexan (9:1)) Detektion rot-violett.

2 g dieser Substanz wurden zwecks Reinigung einer Destillation bei vermindertem Druck unterworfen.

Fraktion 1: Sdp.$_2$ 152-159°, 0,5 g
Fraktion 2: Sdp.$_2$ 160-168°, 0,26 g

Der Rest der Substanz verharzte im Destillationskolben. Fraktion (1) und (2) zeigten im DC einen neuen kleinen Fleck mit Rf 0,44 (Zersetzungsprodukt).
Die restlichen 2 g wurden in 200 ml Äther gelöst und mit Tierkohle bei Zimmertemperatur 10 Std. gerührt. Nach dem Abfiltrieren wurde der Äther im Rotationsverdampfer abgezogen. Es blieb ein hellgelbes Öl, das nach Zusatz von etwas Methanol bei -20° zum Teil erstarrte. Zur weiteren Reinigung wurde eine Säule aus 200 g Kieselgel "unter 0,08 mm, Merck" in einem Rohr von 47 mm Durchmesser bereitet. Die Substanz wurde mit Chloroform gelöst und eluiert in Fraktionen von 50 ml. Aus der 6. bis 10. Fraktion wurde 4,6,8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester (43) rein erhalten:

$C_{10}H_{14}O_3Br_4$ (501,87) Ber.: C 24,13 H 2,81 Br 63,69%
Gef.: C 28,42 H 3,60 Br 57,36%

$C_{10}H_{15}O_3Br_3$ (422,95) Ber.: C 28,60 H 3,57 Br 56,67%

IR-Spektrum (CS_2): 1720 cm^{-1} (CO-Val., Ketocarbonyl); 1740 cm^{-1} (CO-Val., Ester).

3) Durch Bromierung von 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester (37) ohne Lösungsmittel und unter Zusatz von katalytischen Mengen rotem Phosphor

Zu einer Mischung von 5,3 g (0,02 Mol) 8-Brom-5-oxo-nonansäuremethylester (37) und 62 mg (0,002 g-Atom) rotem Phosphor wurden unter Rühren 11,52 g (0,072 Mol) Brom bei 40-60° innerhalb 6 Std. getropft. Der Ansatz wurde noch bei 110° so lange gerührt, bis die Bromwasserstoffentwicklung aufhörte (das entstandene HBr wurde ständig durch Stickstoffeinleitung aus dem Reaktionsgemisch entfernt und in einer mit H_2O gefüllten Waschflasche absorbiert). Nach 6 Std. wurde auf 20-30° abgekühlt, mit 5 ml Methanol versetzt und noch eine Stunde bei 60° gerührt. Nach der Aufarbeitung wie bei (1) und (2) hinterblieb eine dunkelgefärbte viscose Flüssigkeit.

Ausbeute: 6,5 g

DC (KF, Fließm.: Chloroform/Cyclohexan (85:15)): Rf 0,51; Rf 0,48; Rf 0,41 (Mengenverhältnis ca. 50:40:10)

Kristallisation und Destillation waren nicht möglich. Das Gemisch wurde nach Reinigung über Aktivkohle sc getrennt:

Säule: 100 x 6 cm; Kieselgel "für die Säulenchromatographie unter 0,08 mm (feiner als 200 mesh)" (Merck)

Das Sorbens wurde mit Hilfe von Chloroform blasenfrei eingeschlämmt. Nach dem Aufgeben der Substanz (5 g) wurde zuerst mit reinem Chloroform (200 ml) dann mit Chloroform/Cyclohexan (9:1) eluiert. Die Fraktionen (10 ml = 5 Min) wurden dc untersucht, entsprechend vereinigt, das Lösungsmittel abgezogen und die Rückstände bei -20° aufbewahrt. Es wurden 62 Fraktionen gesammelt.

Reine Substanzen wurden aus folgenden Fraktionen erhalten:

Fraktionen 5 - 15	1,3 g	(hellbraune viscose Flüssigkeit; Rf 0,51)
Fraktionen 30 - 33	0,5 g	(hellgelbe viscose Flüssigkeit; Rf 0,48)
Fraktionen 44 - 50	0,1 g	(hellgelbe viscose Flüssigkeit; Rf 0,41)

Fraktionen 5 - 15:

Pentabrom-5-keto-nonansäuremethylester, mit Methanol bei -20° teilweise erstarrend;

$C_{10}H_{13}O_3Br_5$ (580,76) Ber.: C 20,68 H 2,26 Br 68,79%
Gef.: C 21,18 H 2,49 Br 68,70%

IR-Spektrum (CS_2): 1720 cm^{-1} (CO-Val., Ketocarbonyl); 1740 cm^{-1} (CO-Val., Estercarbonyl).

Fraktionen 30 - 33:

Aus Methanol umkristallisiert, Tetrabrom-5-keto-nonansäuremethylester (44)

Schmp. 51° (weiße Schuppen)

$C_{10}H_{14}O_3Br_4$ (501,87) Ber.: C 24,13 H 2,81 Br 63,69%
Gef.: C 24,38 H 3,10 Br 63,84% (fest)
C 24,08 H 2,83 Br 63,58% (flüssig)

IR-Spektrum (CS_2): 1720 cm^{-1} (CO-Val., Ketocarbonyl); 1740 cm^{-1} (CO-Val., Estercarbonyl)

Fraktionen 44 - 50:

4,6,8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester (43)

Dc. Prüfung auf α-Bromatome in den isolierten Tri-, Tetra- und Pentabrom-5-keto-nonansäuremethylestern:

0,1 g bromhaltige Verbindung wurde mit 20 ml 5proz. Kaliumcarbonatlösung 2 Std. lang unter Rühren und Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurden die bromfreien Säuren mit Äther ausgezogen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Abdestillieren eines Teils des Äthers mit Diazomethan versetzt.

Die DC-Analyse (Fließm.: Essigester, Detektion: Vanillin/konz. H_2SO_4)

	Oxeton-reaktion
a) Tribrom-keto-nonanester	negativ
b) Tetrabrom-keto-nonanester	negativ
c) Pentabrom-keto-nonanester	positiv

4) Durch Bromierung von 4, 6, 8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester (43)

Einer Mischung von 4, 23 g (0, 01 Mol) 4, 6, 8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester (43) und 31 mg (0, 001 g-Atom) rotem Phosphor wurden bei 60° unter Rühren 1, 85 ml Brom (0, 036 Mol) langsam zugetropft. Nach Beendigung der Bromzugabe wurde die Mischung bei 110° weitergerührt. Die Bromaufnahme war nach 20 Std. beendet (keine Bromwasserstoffentwicklung mehr). Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wie bei (3) hinterblieb eine dunkelgefärbte viscose Flüssigkeit, die durch die Behandlung mit Aktivkohle (10 Std.) heller wurde.

Ausbeute: 3, 6 g

Bei Dc auf Kieselgel HF_{254}-Platten mit den Fließmitteln

a) Chloroform/Cyclohexan (85 : 15)
b) Chloroform/Äthanol 99% (95 : 5)
c) Chloroform/Äthanol 99% (90 : 10)

wurden neben dem Fleck der Ausgangssubstanz noch 2 Hauptflecke gefunden, deren Rf-Werte mit denen der Tetra- und Pentabromverbindungen identisch waren. Eine geringe Menge Zersetzungsprodukt blieb am Startpunkt.

Tabelle 2: Rf-Werte der Bromierungsprodukte x 100

Fleck	Fließm. a	Fließm. b	Fließm. c	Identifiziert als
1.	51	62	80	Pentabrom-keto-nonanester
2.	48	54	71	Tetrabrom-keto-nonanester
3.	41	51	63	Tribrom-keto-nonanester

Auftragen: 0, 1% in Äther, etwa 10 µg Substanz pro Fleck.
Nachweis: a) UV-Lampe b) Fluoresceinlösung/Cl_2-Dämpfe

Versuche zur Darstellung von 2,8-Dibrom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (39)

1) 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester (37)

20,08 g (0,08 Mol) 8-Brom-5-keto-nonansäure (36) wurden in 200 ml Äther gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung bei Zimmertemperatur bis zur anhaltenden Gelbfärbung versetzt. Die Lösung wurde im Kühlschrank über Nacht aufbewahrt. Nach dem Abziehen des Äthers im Rotationsverdampfer blieb eine gelbe Flüssigkeit.

Ausbeute: 20,5 g (98% d.Th.)

DC (Kieselgel G, Fließm.: Chloroform/Cyclohexan/Pyridin (60:20:5)); Rf 0,91 (rein)

2) 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (38)

15,9 g (0,06 Mol) 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester (37) wurden mit 5,58 g (0,09 Mol) Äthylenglykol und 30 mg p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Benzol am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Von Zeit zu Zeit wurde das Destillat entfernt und mit frischem Benzol versetzt. Nach 20 Std. wurde eingeengt, mit Äther extrahiert und mit verd. $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat und Abziehen des Lösungsmittel hinterblieb eine braungefärbte, nach dem Reinigen mit Aktivkohle hellere Flüssigkeit.

Ausbeute an Rohprodukt: 17,8 g (96% d.Th.)

$Sdp._1$ 134-136°

IR-Spektrum (CS_2): 940 und 2970 cm^{-1} (charakteristisch für den Äthylenketalring); 1740 cm^{-1} (CO-Val., Estercarbonyl).

$C_{12}H_{21}O_4Br$ (309,21) Ber.: C 46,61 H 6,84 Br 25,84%
Gef.: C 46,74 H 7,09 Br 25,43%

Mol.-Gew. (osmom. in Chloroform): 308

3) Versuche zur Darstellung von 2, 8-Dibrom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (39)

a) Durch Bromierung von 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (38) mit Brom in Gegenwart von Acetylchlorid

Zu einem Gemisch von 4 g (0, 013 Mol) 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (38), 336 mg (0, 0043 Mol) Acetylchlorid und ein paar Jodkristallen wurden 4 g (1, 28 ml) Brom aus einer Kapillare innerhalb 4 Std. getropft. Nach beendeter Bromzugabe wurde das Gemisch 2 Std. auf 100° erhitzt, es kam dabei zur Bildung eines schwarzen zähen Niederschlages. Das Bromierungsprodukt wurde nach dem Abkühlen mit 400 ml Äther extrahiert und vom Rückstand abfiltriert. Der schwarze Niederschlag war in keinem Lösungsmittel löslich.
Der in Äther lösliche Anteil wurde mit $NaHSO_3$, $NaHCO_3$ und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über geglühtem Natriumsulfat und Abziehen des Äthers im Rotationsverdampfer bei Zimmertemperatur hinterblieb 1 g rotbraunes, öliges Material, laut DC unveränderte Ausgangssubstanz.

b) Durch Bromierung von 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (38) mit Brom unter Zusatz einer katalytischen Menge rotem Phosphor

6, 18 g (0, 02 Mol) 8-Brom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (38) wurden analog 3) Seite 89 bromiert. Nach der Aufarbeitung und anschließenden Reinigung des Rohproduktes über Aktivkohle hinterblieben 5, 0 g eines gelben Öls.

DC (KF, Fließm.: Chloroform/Cyclohexan (85 : 15)): Rf 0, 38; Rf 0, 49

Sc. Trennung des Bromierungsgemisches:

Säule 65 x 6 cm; Kieselgel "für die Säulenchromatographie unter 0, 08 mm (feiner als 200 mesh)" (Merck)

Elution mit Chloroform/Cyclohexan (9 : 1) in 220 Fraktionen zu je 10 ml.
Reine Substanzen wurden erhalten aus den

Fraktionen 65 - 110; Rf 0,49 (970 mg)
Fraktionen 150 - 180; Rf 0,38 (475 mg)
Fraktionen 181 - 215; Rf 0,38 (383 mg)

Fraktionen 65 - 110:

Hellgelbe viscose Flüssigkeit, laut DC, Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektrum 4,6,8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester (43).

Fraktionen 150 - 180:

Gelbe Flüssigkeit; sie lieferte auf Zusatz von Methanol nach dreitägigem Stehen bei -15° eine weiß-kristalline Substanz (200 mg): 4,6,8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (45) mit Schmp. 85-86°

$C_{12}H_{19}O_4Br_3$ Ber.: C 30,84 H 4,06 Br 51,39%
Gef.: C 30,73 H 3,98 Br 50,97%

IR-Spektrum (CS_2): 940 und 2970 cm^{-1} (Äthylenketalbanden); 1740 cm^{-1} (CO-Val., Estercarbonyl).

100 mg des 4,6,8-Tribrom-5-keto-nonansäuremethylester-äthylenketal (45) wurden in 100 ml Äther gelöst und zur Zersetzung des Äthylenketals zweimal mit je 20 ml 10proz. HBr geschüttelt. Die Ätherphase wurde mit Wasser gewaschen und vom Lösungsmittel durch Destillation befreit. Der Rückstand wurde mit 100 ml 5proz. Kaliumcarbonatlösung 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Einengen mit einer Diazomethanlösung bis zur anhaltenden Gelbfärbung versetzt. Nach dem Abziehen des Äthers im Rotationsverdampfer betrug die Menge des erhaltenen Produktes 28 mg.

Nach DC war beim Besprühen mit Vanillin/konz. H_2SO_4 kein Oxetonfleck nachzuweisen.

Fraktionen 181 - 215:

Gelbe viscose Flüssigkeit; sie lieferte auf Zusatz von Methanol bei -20° weitere 30 mg des Esters (45) (Schmp. 85°). Die Mutterlauge wurde mit

derjenigen der Fraktionen 150-180 vereinigt, im Vakuum eingeengt, mit 300 ml Äther versetzt und zweimal mit je 50 ml 10proz. HBr geschüttelt. Die Ätherphase wurde mit verd. Hydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 50 ml Aceton gelöst und mit 2,0 g frisch bereitetem Silbercarbonat[+)] in 3 ml Wasser portionsweise versetzt. Die Mischung wurde 5 Std. bei 50° kräftig gerührt. Nach Abkühlen wurde vom ausgefallenen Silberbromid abgetrennt und dieses noch zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Aceton/Ätherextrakte wurden über wenig Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer blieb ein hellbrauner, öliger Rückstand. Nach kurzem Evakuieren (15 Torr) betrug die Menge des erhaltenen bromfreien Produktes 370 mg.

DC (Kieselgel G, Fließm.: Essigester): Rf 0,41; Rf 0,50; Rf 0,58; Rf 0,71. Die Substanz mit dem Rf-Wert 0,50 zeigte ein charakteristisches Oxetonverhalten bei der Detektion mit Vanillin/konz. Schwefelsäure und bildete ca. 40% des Gesamtproduktes. Sie wurde durch SC (Säule 25 x 2 cm, Kieselgel "für die Säulenchromatographie unter 0,08 mm (feiner als 200 mesh)" (Merck); Essigester; 15 Fraktionen zu je 5 ml) getrennt. Aus der 8. bis 11. Fraktion wurden 105 mg der Substanz mit Rf 0,50 in ca. 80proz. Reinheit isoliert und als α-Methyl-α-carbomethoxy-oxeton (Vorexogonsäure-methylester (42)) identifiziert.

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 1040, 1100 und 1130 cm^{-1} (Äthergruppierung); 1375 cm^{-1} (C-Methylgruppe); 1730 cm^{-1} (CO-Val., Estercarbonyl).

[+)] Silbercarbonat[69]:

Zu einer Lösung von 6,8 g (0,04 Mol) Silbernitrat in 80 ml H_2O wurden 2,12 g (0,02 Mol) Natriumcarbonat, in 24 ml Wasser gelöst, innerhalb von 15 Min. unter kräftigem Rühren gegeben. Nach weiterem halbstündigen Rühren wurde der ausgefallene gelbe Niederschlag abgenutscht. Um den Trocknungsvorgang zu beschleunigen, wurde der Niederschlag mit 30 ml Aceton gewaschen. Die Herstellung erfolgte unter Lichtausschluß.
Ausbeute: 4,9 g (80,9% d.Th.)

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): H-Atome in Nachbarschaft zum Äthersauerstoff: τ = 5,6 (2H); $-OCH_3$: τ = 6,3 (3H); Methylengruppen: τ = 8,0 (8H); CH_3-Gruppe: τ = 8,8 (3H).

Versuche zur Darstellung der Exogonsäure (1) durch Seitenkettenverlängerung der Vor-exogonsäure (42) um eine $-CH_2$-Gruppe nach ARNDT-EISTERT[45]:

a') Silberoxid:

2 g (0,012 Mol) Silbernitrat wurden in 20 ml Wasser gelöst und langsam unter Rühren mit so viel 40proz. Kalilauge versetzt, bis kein neues Silberoxid mehr ausfiel. Der dunkelbraune Niederschlag wurde so lange mit Wasser und 96proz. Äthanol ausgewaschen, bis die Reaktion des Waschwassers neutral war.

b') Hydrolyse von Vor-exogonsäure-methylester (42):

80 mg (0,4 mMol) Vor-exogonsäure-methylester (42) wurden mit einer Lösung von 20 mg (0,5 mMol) NaOH in 5 ml Methanol versetzt. Das Gemisch wurde unter Rückfluß 2 Std. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 10proz. Schwefelsäure angesäuert und mit 200 ml Äther ausgezogen. Die Ätherphase wurde zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 37 mg (49,8% d.Th.)

c') Vor-exogonsäure-chlorid:

37 mg (0,2 mMol) Vor-exogonsäure wurden in 3 ml trockenem Benzol gelöst und mit 32 mg (0,26 mMol) Thionylchlorid versetzt. Die Mischung wurde 5 Std. bei 80° erwärmt. Zur Befreiung von Benzol und überschüssigem Thionylchlorid wurde bei 50° 2 Std. evakuiert (15 Torr).

Ausbeute: 35 mg (85% d.Th.)

d') Exogonsäure-methylester:

Zu 2 ml 0,7 n Diazomethanlösung wurden bei 0 - 5° unter Rühren langsam 35 mg (0,17 mMol) rohes Vor-exogonsäure-chlorid in 10 ml abs. Äther getropft. Danach wurde 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und der Äther unter Einleiten eines schwachen Stickstoffstromes auf dem Wasserbad abdestilliert.
Das erhaltene Diazoketon wurde gleich in 50 ml abs. Methanol bei 60° gelöst und unter Rühren mit einer Suspension von 10 mg Silberoxid in 2 ml abs. Methanol versetzt. Die Mischung wurde 2 Std. unter Rückfluß gekocht, mit etwas Tierkohle versetzt, nochmals kurz gekocht und anschließend heiß filtriert. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert.

Ausbeute: 22 mg

DC (Kieselgel G, Fließm.: Essigester): Gemisch; ein Fleck zeigte den Rf-Wert 0,68 und die typische Farbreaktion der Oxetone (Seite 90) (Exogonsäure-methylester).

LITERATURVERZEICHNIS

1) Th. Peckolt, Arch. Pharmaz. 156, 316 (1860)

2) G. Weigel, Pharmaz. Zentralhalle 789 (1903)

3) O.A. Scoville, J. Amer. pharmaz. Assoc. sci. Edit. 7, 785 (1918)

4) E. Votocek und F. Valentin, Coll. Trav. chim. Czechoslov. 1, 47 (1929)

5) E. Votocek und V. Prelog, Coll. Trav. chim. Czechoslov. 1, 55 (1929)

6) C. Mannich und P. Schumann, Arch. Pharmaz. 276, 211 (1938)

7) H.W. Voigtländer, Diplomarbeit, Erlangen 1949

8) H. Auterhoff und N. Demleitner, Arzneimittel-Forsch. 5, 402 (1955)

9) E.J. Shellard, Planta med. 9, 141 (1961)

10) E.J. Shellard, J. Pharmacy Pharmacol. 3, 233-244 (1951)

11) E.J. Shellard, J. Pharmacy Pharmacol. 3, 286-294 (1951)

12) E.J. Shellard, J. Pharmacy Pharmacol. 4, 304-310 (1952)

13) E. Graf und E. Dahlke, Chem. Ber. 97, 2785 (1964)

14) E.G. Trease und P. Duquénois, Ann. pharm. franc. 9, 114 (1951)

15) Dr. H.W. Voigtlänger, priv. Mitteilung

16) Linstead, Noble und Boorman, J. chem. Soc. (London) 1933, 557

17) J. F. Lane, J. Fentress und L. T. Sherwood jr., J. Amer. chem. Soc. 66, 545 (1944)

18) Linstead und Rydon, J. chem. Soc. (London) 1934, 1998

19) H. Gilman und McGlumphy, Bl. 4, 43, 1322 (1928)

20) J. Meisenheimer und J. Casper, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 1955 (1921)

21) Gilman und Schulze, J. Amer. chem. Soc. 47, 2002 (1925)

22) J. Houben, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 489 (1904)

23) H. Wohlgemuth, Ann. Chimie 1914, 403

24) R. Fittig, Liebigs Ann. Chem. 256, 56 (1890)

25) H. Wohlgemuth, Ann. Chimie 1914, 298

26) J. Cason und E.G. Reist, J. org. Chemistry 23, 1668 (1958)

27) Matsumoto und Suzuki, J. org. Chemistry 25, 1666 (1960)

28) A.G. Davies und J.E. Packer, Chem. und Ind. 1177 (1958)

29) Walling, J. Amer. chem. Soc. 77, 6032 (1955)

30) dargestellt nach der Vorschrift von Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaft, Berlin 1965, Seite 386

31) Gilman und Nelson, Rec. trav. chim. 55, 518 (1936)

32) Meerwein, Liebigs Ann. Chem. 417, 264, 270 (1918)

33) Breslow, Baumgarten und Hauser, J. Amer. chem. Soc. 66, 1286 (1944)

34) Blaise, C.R. hebd. Séances Acad. Sci. 132, 978 (1901)
Willstätter und Clarke, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 298 (1914)

35) Bouveault und Bongert, Bull. Soc. chim. France 27, 1088 (1902)

36) Fischer, Goldschmidt und Nüssler, Liebigs Ann. Chem. 486, 31 (1931)

37) Roberts und McElvain, J. Amer. chem. Soc. 59, 2007 (1937)

38) Baumgarten und Hauser, J. Amer. chem. Soc. 66, 1037 (1944)

39) Linstead und Rydon, J. chem. Soc. (London) 1933, 582

40) Marguery, Bull. Soc. chim. France 33, 541 (1905)

41) Norris und Rigby, J. Amer. chem. Soc. 54, 2097 (1932)
Abramovitch, Shivers, Hudson und Hauser, J. Amer. chem. Soc. 65, 986 (1943)

42) Kharasch, E.V. Jensen und W.H. Urry, J. Amer. chem. Soc. 69, 1100 (1947)

43) A.N. Nessmejanow u. Mitarb., C.A. 53, 4110 (1959)

44) A.A. Petrow und Mitarb., C.A. 54, 10826 (1960)

45) F. Arndt und B. Eistert, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 200 (1935)

46) H. Stetter und W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 61 (1952)

47) Rosenmund und Bach, Chem. Ber. 94, 2394 (1961)

48) E.P. Abraham und J.C. Smith, J. chem. Soc. (London) 1936, 1605

49) F.R. Mayo und C. Walling, Chem. Reviews 27, 345 (1940)

50) Edmund Schjånberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 2385 (1937)

51) W. Markownikoff, Liebigs Ann. Chem. 153, 256 (1870)

52) E. Müller, Neuere Anschauungen der organischen Chemie, 2. Aufl., S. 166, 174, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957

53) M.S. Kharasch, H. Engelmann und F.R. Mayo, J. org. Chemistry 2, 298 (1938)

54) M.S. Kharasch und F.R. Mayo, J. Amer. chem. Soc. 55, 2468 (1933)
F.R. Mayo und C. Walling, Chem. Reviews 27, 351 (1940)

55) A. Sherman, O.T. Quimby und R.O. Sutherland, J. chem. Physics 4, 732 (1936)

56) H.L. Goering, P.I. Abell und B.F. Aycock, J. Amer. chem. Soc. 74, 3588 (1952)

57) M.S. Kharasch, M.C. McNab und F.R. Mayo, J. Amer. chem. Soc. 55, 2521 (1933)

58) Y. Urushibara und M. Takebayshi, Bl. chem. Soc. Japan 13, 400 404 (1938)

59) M.S. Kharasch, W.R. Haefele und F.R. Mayo, J. Amer. chem. Soc. 62, 2047 (1940)

60) A. Michael und H.S. Mason, J. Amer. chem. Soc. 65, 683 (1943)

61) C. Hell, Ber. dtsch. chem. Ges. 14, 891 (1881)
J. Volhard, Liebigs Ann. Chem. 242, 141 (1887)
N. Zelinsky, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 2026 (1887)

62) L. Carius, Ber. dtsch. chem. Ges. 3, 336 (1870)

63) A. Steiner, Ber. dtsch. chem. Ges. 7, 506 (1874)

64) B. Epstein, C.R. hebd. Séances Acad. Sci. 124, 689 (1897)

65) H. Reinheckel, Chem. Ber. 93, 2222 (1960)

66) J. Klosa, Arch. Pharmaz. 286, 108 (1953)

67) H.J. Ziegler, L. Walgraeve und F. Binon, Synthesis 1, 39 (1969)

68) dargestellt nach der Vorschrift von Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaft, Berlin 1965, Seite 379

69) C.M. McCloskey und G.H. Goleman, Org. Syntheses Coll. Vol., 3, 434 (1955)

70) V. Dědek, P. Trška und R. Hofeditz, Collect. czechoslov. chem. Commun. 33, 3565 (1968)

71) J. Plucker und E.P. Amsturz, J. Amer. chem. Soc. 62, 1512 (1940)

72) S.V. Sakharova, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 10, 1879 (1964)

73) F. Bohlmann, Chem. Ber. 98, 2605 (1965)

74) F. Bohlmann, Chem. Ber. 98, 2607 (1965)

75) A.A. Ponomarev, J. allg. Chem. (russ.) 33, 1308 (1963)

76) Schmidt und Schirley, J. Amer. chem. Soc. 71, 3804 (1949)

77) Meerwein und Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 444, 236 (1925)

78) D.R. DUNCAN, Inorg. Synthesis I, 151 (1939)

Lebenslauf

Am 17. Dezember 1943 wurde ich, Nabil Abdel-Massih, als Sohn des Kaufmanns Rofail Abdel-Massih, in Elobeid/Sudan geboren.

Im Jahre 1948 besuchte ich für 3 Jahre die Grundschule und anschließend die mittlere Schule bis 1956 in Omdurman. Im Herbst 1956 trat ich in das Khartoum Egyptian Secondary School (Gymnasium) ein, an dem ich im Juni 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Im November 1960 kam ich nach Deutschland, wo ich am Goethe-Institut in Arolsen/Hessen die deutsche Sprache in 2 Kursen (4 Monate) lernte. Das Studienkolleg in Frankfurt/M besuchte ich in der Zeit von März 1961 bis März 1962, wo ich das deutsche Abitur nachmachte.

Im Wintersemester 1962/63 begann ich an der Universität Tübingen mit dem Studium der Pharmazie, das ich mit der pharmazeutischen Prüfung im April 1966 vor dem Prüfungsausschuß in Tübingen abschloß.

Im Juli 1966 begann ich am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen unter Anleitung von Herrn Professor Dr. E. Graf mit der Ausführung der vorliegenden Arbeit, die im Februar 1971 abgeschlossen wurde. Ab Mai 1967 arbeitete ich am gleichen Institut als wissenschaftliche Hilfskraft und seit April 1969 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.

Meine akademische Ausbildung verdanke ich außer Herrn Professor Dr. E. Graf den Herren Professoren:

H. Auterhoff, K.G. Bergner, W. Hückel, H. Möhrle (Pharmazie); E. Bayer, M. Hanack, E. Müller, W. Rüdorff (Chemie); E. Bünning, A. Grahle, K. Mägdefrau (Botanik); F. Lembeck (Pharmakologie); H. Krüger (Physik); R.E. Bader (Hygiene); K. Hummel (Pharmakognosie).